

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1942

THESE

N° 235

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

par

~~Docteur~~ NGUYỄN CHÂT

Né le 1^{er} Avril 1911, à Hanoï (Tonkin).

Présentée et soutenue publiquement le 8 JUIL 1942..... 19 ..

LES THERAPEUTIQUES
PAR LES SUBSTANCES ŒSTROGÈNES
CHEZ L'HOMME

(Essai d'isolement d'un syndrome d'hypertestostéronie)

Président : M. CHIRAY, Professeur.

PARIS

IMPRIMERIE R. FOULON

29, Rue Deparcieux, 29

1942

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du Candidat: **NGUYEN-CHAT**

Prénom :

Date de la soutenance: _____

Numéro d'ordre: _____

(Ces deux mentions seront complétées par le service de la Bibliothèque)

NGUYEN-CHAT. — Les thérapeutiques par les substances œstrogènes chez l'homme (Essai d'isolement d'un syndrome d'hypertestostéronie). — Paris, Imp. R. Foulon, 1942, in-8°, 72 p.

(Thèse Médec. (Et.), Paris 1942, N°)

NGUYEN-CHAT. — Les thérapeutiques par les substances œstrogènes chez l'homme (Essai d'isolement d'un syndrome d'hypertestostéronie). — Paris, Imp. R. Foulon, 1942, in-8°, 72 p.

(Thèse Médec. (Et.), Paris 1942, N°)

NGUYEN-CHAT. — Les thérapeutiques par les substances œstrogènes chez l'homme (Essai d'isolement d'un syndrome d'hypertestostéronie). — Paris, Imp. R. Foulon, 1942, in-8°, 72 p.

(Thèse Médec. (Et.), Paris 1942, N°)

NGUYEN-CHAT. — Les thérapeutiques par les substances œstrogènes chez l'homme (Essai d'isolement d'un syndrome d'hypertestostéronie). — Paris, Imp. R. Foulon, 1942, in-8°, 72 p.

(Thèse Médec. (Et.), Paris 1942, N°)

FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1942

THESE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

NGUYÊN CHÂT

Né le 1^{er} Avril 1911, à Hanoï (Tonkin).

Présentée et soutenue publiquement le 19 ..

LES THÉRAPEUTIQUES
PAR LES SUBSTANCES ŒSTROGÈNES
CHEZ L'HOMME

(Essai d'isolement d'un syndrome d'hypertestostéronie)

Président : M. CHIRAY, Professeur.

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, Rue Deparcieux, 29
1942



I. — PROFESSEURS

LE DOYEN BAUDOUIN

MM.

Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	GASTINEL.
Parasitologie et histoire naturelle médicale ..	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	N...
Pathologie chirurgicale	QUENU.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	AUBERTIN.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	DUVOIR.
Histoire de la médecine et de la chirurgie ..	Henri BENARD.
Pathologie expérimentale comparée	CHIRAY.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	ABRAMI.
Clinique médicale	FIESSINGER.
	HARVIER.
	P.-VALLÉRY-RADOT.
Hygiène et clinique de la première enfance ..	CATHALA.
Clinique des maladies des enfants	Robert DEBRE.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	LAIGNEL-LAVASTINE
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Cliniques des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CADENAT.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	LENORMANT.
	MONDOR.
Clinique ophtalmologique	VELTER.
Clinique urologique	CHEVASSU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	LEVY-SOLAL.
	PORTES.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie ..	LEVEUF.
Clinique thérapeutique médicale	LOEPER.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	BROCC.
Clinique propédeutique	M. VILLARET.
Clinique de la Tuberculose	TROISIER.
Clinique chirurgicale orthopédique	MATHIEU.
Clinique de cardiologie	DONZELOT.
Clinique de neuro-chirurgie	Clotis VINCENT.
Assistance Médico-sociale	N...
	DOGNON.
	GIROUD.
	HAZARD.
Professeurs sans chaire	JAYLE.
	JOANNON.
	OLIVIER.
	VERNE.

II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.		
AMELINE	Pathologie	chirurgicale.
BARIETY	Pathologie	médicale.
BERNARD Etienne.	Pathologie	médicale.
BESANÇON Justin..	Hydrologie.	
BONNET	Bactériologie	
BOULIN	Pathologie	médicale.
BROUET	Pathologie	médicale.
BULLIARD	Histologie.	
CACHERA	Pathologie	médicale.
CORDIER	Anatomie.	
COSTE	Pathologie	médicale.
COUVELAIRE (Roger)	Urologie.	
DELARUE	Anatomie	pathologique.
DELAY	Pathologie	médicale.
DESGREZ (H.)	Physique.	
DESOILLE	— Médecine légale.	
DIGONNET	Obstétrique.	
DOGNON	Physique.	
FEVRE	Pathologie	chirurgicale.
FUNCK-BRENTANO	Pathologie	chirurgicale.
GALLIARD	Parasitologie.	
GARCIN	Pathologie	médicale.
Mlle GAUTHIER-		
VILLARS	Anatomie	pathologique.
DE GENNES	Pathologie	médicale.

MM.		
HAGUENAU	Pathologie	médicale.
LACOMME	Obstétrique.	
LANTUEJOUL	Obstétrique.	
LAVIER	— Parasitologie.	
LELONG	Pathologie	médicale.
LEMAIRE	Pathologie	expérimentale.
LENEGRE	— Pathologie	médicale.
Mlle J. LEVY	Pharmacologie.	
MARCHAL	Pathologie	médicale.
MENEGAUX	Pathologie	chirurgicale.
MOLLARET	Pathologie	médicale.
MOUQUIN	Pathologie	médicale.
PATEL	Pathologie	chirurgicale.
PETIT-DUTAILLIS	Pathologie	chirurgicale.
RENARD	Ophthalmologie.	
RICHET	Physiologie.	
SENEQUE	Pathologie	chirurgicale.
SICARD	Pathologie	chirurgicale.
SOULIE	Pathologie	médicale.
SUREAU	Obstétrique.	
TURPIN	Pathologie	médicale.
WILMOTH	Pathologie	chirurgicale.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.		
ALGLAVE	Pathologie	chirurgicale.
CHAILLEY-BERT ..	Physiologie.	
GUENIOT	Obstétrique.	
HEITZ-BOYER	Pathologie	chirurgicale.

MM.		
HUGUENIN	Anatomie	Pathologique.
LE LORIER	— Obstétrique.	
NEVEU-LEMAIRE	Parasitologie.	
PIEDELIEVRE . . .	Médecine légale.	
VAUDESCAL	Obstétrique.	

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ALAJOUANINE	} Clinique médicale.	BASSET	} Clinique chirurgi- cale.
BRULE		GATELLIER ...	
CHABROL		de GAUDART	
CHEVALLIER .		d'ALLAINES .	
LAROCHE Guy		MOULONGUET .	
LIAN		MOURE	
MOREAU			
SEZARY			

MM.	
ECALLE	} Clinique obstétricale.
VIGNES	

V. — CHARGES DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
DECHAUME	Stomatologie.
Il... ..	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les options émises dans des dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551805_0041

A LA MEMOIRE DE MA GRANDE-MERE

A MON PERE, A MA MERE

*Dont les lourds sacrifices ont rendu
possibles mes études en France.*

*Qu'ils veuillent trouver ici le bien
faible témoignage de mon amour filial.*

A MON GRAND-ONCLE
M. TRUONG-QUI-BINH

A MES FRERES ET SCEURS

A MES NEVEUX

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR M. CHIRAY

Professeur d'Hydrologie Thérapeutique et Climatologie

Officier de la Légion d'Honneur

*Qui nous a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de cette thèse.*

Hommage de notre profonde reconnaissance.

À MONSIEUR LE DOCTEUR H. MOLLARD

Ex-médecin assistant à l'Hôpital Bichat

Médecin-chef des Dispensaires de l'Office Public d'Hygiène Sociale
de la Seine

*Qui nous a inspiré le sujet de cette
thèse et nous a prodigué de précieux
conseils au cours de l'élaboration de
ce travail.*

*Témoignage de notre profonde recon-
naissance.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR FRANTZ

Chirurgien-chef de l'Hôpital d'Argenteuil

*Dont nous avons l'honneur d'être
l'interne et qui nous a appris des se-
crets de cet art qu'est la Chirurgie.*

Notre vive reconnaissance.

À MONSIEUR LE DOCTEUR RENÉ MIGNOT

Ancien Chef de clinique de la Faculté

Ex-assistant à l'Hôpital Broussais-La Charité

Chef de service des Voies Respiratoires à l'Hôpital d'Argenteuil

*Qu'il me permette de lui exprimer
ma gratitude pour son enseignement
précieux et sa bienveillance durant
mon temps d'Internat à l'Hôpital d'Ar-
genteuil.*

À MONSIEUR LE DOCTEUR DE GRISSAC

Ancien médecin-chef de l'Hôpital d'Argenteuil

*Je voudrais qu'il trouvât ici l'ex-
pression de ma profonde reconnais-
sance et de mon fidèle attachement
pour la bienveillance qu'il n'a cessé de
me témoigner.*

À MONSIEUR LE DOCTEUR LEONCE NARD

Chirurgien-chef de l'Hôpital Général de Libourne (Gironde)

*L'accueil simple et aimable que vous
avez bien voulu nous accorder, l'ines-
timable privilège de pouvoir travailler
à votre côté sont si touchants qu'ils
resteront gravés dans notre souvenir.*

*Notre humble reconnaissance et no-
tre profond respect.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR A. GROS
Ancien médecin assistant à l'Hôpital d'Argenteuil

A MES MAÎTRES DE L'HÔPITAL D'ARGENTEUIL

MONSIEUR LE DOCTEUR GRENIER
MONSIEUR LE DOCTEUR DIRIART
MONSIEUR LE DOCTEUR MARET
MONSIEUR LE DOCTEUR MONTARNAL

A MES CAMARADES D'INTERNAT
DE L'HÔPITAL D'ARGENTEUIL

INTRODUCTION

On commence à bien connaître la diversité des syndromes hormonosexuels de la femme. Il n'en va pas de même des différents syndromes hormon-sexuels de l'homme. La classique insuffisance ovarienne est aujourd'hui démembrée: sans parler des troubles lutéinique, il y a des états d'hyperfolliculinie qui s'opposent aux états d'hypofolliculinie. Or, l'insuffisance testiculaire est encore un bloc confus, à l'intérieur duquel on amasse pêle-mêle toutes les anomalies endocriniennes des glandes mâles. On conçoit volontiers une hyposécrétion de testostérone; on néglige ou l'on nie l'existence d'une hypersécrétion. Le testicule interne est-il donc à l'abri d'un hyperfonctionnement pathologique ? Fondé sur des observations cliniques attentives et vérifié par de précises recherches de laboratoire, ce travail a pour but de montrer qu'il existe au contraire un syndrome d'hypertestostéronie, de commencer à défricher son territoire, de souligner son intérêt clinique et thérapeutique.

Monsieur le Professeur CHIRAY et ses collaborateurs MM. H. MOLLARD et H. MASCHAS ont étudié l'an dernier les endocrinoses et les poussées endocriniennes. Ils ont montré que les différentes hormones sont capables de créer, les unes autant que les autres, des dysfonctionnements généraux qui, par l'intermédiaire du système neuro-végétatif provoquent secondairement, autour de ces épines irritatives que sont les altérations des viscères, des dystonies, des hémorragies, des œdèmes qui allument ou entretiennent les phénomènes évolutifs. Ainsi, les anomalies des sécrétions hormonosexuelles retentissent bien au delà de la sphère d'action des organes qui les sécrètent. Un élève de M. le Professeur CHIRAY, le Docteur CHOUINARD a consacré sa thèse aux manifestations viscérales de l'hyper-folliculinie; le Docteur Marc DURET et le Docteur VIGUIER ont exposé dans les leurs le rôle des déséquilibres ovariens et cortico-surrénaux dans l'évolution de la tuberculose pulmonaire. Mme Paule GEFFROY a précisé les liens de l'asthme et des dysfonctionnements des glandes génitales inter-

nes. La description d'un syndrome d'hypertestostéronie comporte donc la solution de la question suivante: « Y a-t-il des endocrinoses, y a-t-il des poussées endocriniennes dont la responsabilité incombe à une hypersécrétion d'hormone mâle ? »

Cet ouvrage s'insère dans la lignée des travaux que Monsieur le Professeur CHIRAY et son école ont consacré aux manifestations viscérales des déséquilibres endocriniens. Il prend place à la suite des thèses que nous venons de citer. Puisse-t-il, en apportant la description d'un nouveau syndrome, donner une forme nouvelle à leurs conclusions.

CHAPITRE I

HISTORIQUE

La folliculine est l'hormone féminine par excellence; la testostérone est l'hormone mâle principale. Ces formules sont claires. Les notions qu'elles expriment méritent pourtant d'être étudiées de plus près.

Les hormones sexuelles sont définies par des tests biologiques: on désigne de ce nom des phénomènes physiologiques très *spéciaux*, révélateurs d'un principe très *spécial*, et qui ne peuvent être reproduits que par une substance très *spéciale* à son tour. Ainsi l'on considèrera comme une hormone féminine le corps qui provoquera chez le rongeur impubère ou castré la « réaction œstrogène » de ALLEN et DOISY, et comme une hormone masculine le produit qui entraînera la « réaction de croissance de la tête du chapon » de PEZARD, ou « l'hypertrophie de la vésicule séminale » de MOORE et GALLACHER.

1°) Or la folliculine donne au rongeur impubère la réaction œstrogène de Allen et Doisy. Administrée à la femelle castrée, elle reproduit la phase folliculaire dans sa complexité : elle développe et épaissit la muqueuse utérine, elle hypertrophie les muscles de l'utérus, du vagin, des trompes et des glandes cammaires. Elle préside donc au jeu normal ou troublé de la vie génitale féminine. On a découvert sans doute des substances œstrogènes d'une autre nature, végétale ou même synthétique (diethylstilbœstrol de Dodds). Il n'en demeure pas moins que, « dans la nature, c'est-à-dire dans l'organisme femme normal, ce sont les substances du groupe des folliculines qui président à certaines activités spécifiques du sexe femelle non pas parce que leur origine est strictement femelle, mais encore parce qu'elles rencontrent dans la femelle des organes effecteurs, spécifiques ceux-ci, comme les trompes, l'utérus et le vagin. Ce n'est pas l'hormone

qui est spécifique, ce sont les organes effecteurs qui le sont ». (Rémy COLLIN). Et cependant cette substance qui, à l'état physiologique, exerce, elle et elle seule, une action décisive sur les organes effecteurs féminins, existe également en grande quantité dans l'organisme mâle, quelle que soit l'espèce animale considérée. Elle y est même parfois si abondante que GIRARD a pu dire que si l'ordre des découvertes avait été inversé, la folliculine eût été tenue pour l'hormone masculine. Ainsi ZONDECK a dosé 170.000 U. S. par litre d'urine d'étalon, alors que dans les mêmes conditions d'extraction il n'a trouvé que 100.000 unités chez la jument pleine. Chez l'homme on trouve des substances œstrogènes dans l'urine : 3 U. S. par litre (LÖWE, VON LANGE et WACHNER), 10 U. S. (KEMP et PEDERSEN RJGUAD), 50 U. S. LAQUEUR, etc. On en récolte également dans le sang (DOHRN, FRANK et GOLDBERGER) et SEGUY a même décrit l'existence d'un cycle qu'il a mis en évidence chez un homme normal, en pratiquant des dosages pendant un mois tous les deux jours. Ces substances qu'on prélève chez l'individu âgé autant que chez l'homme plus jeune (ZONDEK, OESTERREICHER) ont peut-être une de leurs sources dans l'alimentation, mais elles ont principalement une origine endogène. On a pu préparer en effet des extraits œstrogènes à partir de l'hypophyse (BROUHA et SIMONNET) de l'épiphyse, de la surrénale (CALLOW et PARKER) et surtout du testicule (BROUHA et SIMONNET, DODDS, LAQUEUR, COURRIER, CHAMPY, etc...). L'élimination urinaire de ces substances diminue, chez l'étalon à la suite de la castration (ZONDEK).

II) La testostérone accroît rapidement la crête du chapon et les vésicules seminales du rongeur impubère. Elle ramène à l'état normal les organes sexuels accessoires des animaux mâles castrés. Le coq reprend sa crête, son plumage, retrouve son chant, sa combattivité, ses instincts sexuels. La testostérone est donc bien l'hormone mâle essentielle, la substance qui préside au développement de la vie génitale masculine. Et cependant les corps androgènes existent dans l'organisme féminin. Le sang et les urines des femmes en contiennent une quantité notable : 50 unités internationales sont éliminées par 24 heures. On a proposé plusieurs hypothèses pour expliquer leur origine. On a cité le cortex surrénal qui élabore certainement l'un d'eux, l'adrénostérone. On a parlé du corps jaune. On pense surtout au hile de l'ovaire que l'on considère parfois, du reste, comme un vestige de glande masculine.

Présence d'hormone mâle chez la femme, existence de sub-

stances œstrogènes chez l'homme : comment interpréter ces constatations apparemment paradoxales ?

Ces constatations ne sont paradoxales que si l'on borne son regard à l'horizon étroit de l'antagonisme entre hormones androgènes et substances œstrogènes. Et certes il est prouvé que ces deux groupes de corps ont souvent des actions physiologiques inverses. On en trouve un exemple dans l'observation de l'utricule prostatique, que congestionne une injection d'hormone formelle, et chez qui toute rentre dans l'ordre quand ultérieurement on pratique une injection de testostérone. Cette substance anihile donc les modifications que la folliculine introduit dans l'utricule prostatique (COURRIER). De plus chez la guenon castrée, l'effet prolifératif exercé par les œstrogènes élaborées à la suite de l'administration de substances gonadotropes est inhilé par le propionate de testostérone (ZUCKERMAN). L'action de la testostérone sur la crête du chapon est enrayée par l'injection concomitante de benzoate d'œstradiol (GLEV et DELORE), etc. Mais il faut savoir que cet antagonisme ne s'observe que sur un certain nombre d'actions physiologiques : sur d'autres il est également prouvé que les deux groupes d'hormones sexuelles agissent en étroite synergie. L'augmentation du poids de la prostate et des vésicules seminales chez le rat ou le cobaye castré est plus forte quand on administre simultanément de la folliculine et de la testostérone, que lorsqu'on donne uniquement cette dernière substance (DEL CASTILLO et PINTO). L'action de l'hormone mâle chez le rat castré est renforcée par l'administration simultanée de benzoate d'œstradiol (LAQUEUR). La testostérone favorise l'action de la folliculine sur l'utérus de la femelle ovariectomisée (KOREN-CHEWSKY), etc...

« Ces faits de synergie et d'antagonisme, qui s'observent chez le mâle comme chez la femelle, conduisent à penser, écrivent SIMONNET et ROBEY, que la notion d'une spécificité des hormones sexuelles, et d'une opposition radicale entre elles, ne peut être admise actuellement. La constatation de la présence simultanée à l'état physiologique des deux hormones dans les deux sexes montre qu'elles interviennent probablement toutes deux dans le fonctionnement hormonal normal. Chez le mâle en particulier, la synergie entre les androgènes et les œstrogènes paraît indispensable au niveau du tractus génital où l'action complémentaire des œstrogènes réaliserait une sorte de mordonçage préalable. »

On peut donc dire qu'il existe dans chaque sexe un équilibre

encore mal connu, mais certain et précis, entre le taux des hormones masculines et le taux des hormones féminines. D'après GALLACHER, le quotient hormonal, qui exprime ainsi le rapport entre ces deux groupes de substances, serait de l'ordre de grandeur de 7/6 chez l'homme normal. Quelle que soit l'exactitude de ce chiffre, toute modification du dosage entraînera un déséquilibre générateur de perturbations pathologiques.

La correction d'un déséquilibre est la tâche essentielle de l'endocrinothérapie. Or si l'administration d'hormone mâle à la femme est d'un usage assez fréquent, et même ancien (les vieux auteurs ne parlaient-ils pas expressément de la « thérapeutique rééquilibrante » qui consistait à combattre par des extraits testiculaires les troubles du caractère et la nervosité d'un grand nombre d'abstinentes sexuelles ?), il n'en va pas de même de l'emploi des substances œstrogènes chez l'homme. Quelques cliniciens ont bien proposé de les administrer à des malades atteints de troubles circulatoires périphériques, d'hémophilie, d'ulcères gastro-duodénaux ou de schizophrénie, mais, nous allons le voir, ils ont cherché dans ces corps une action purement pharmacodynamique, et non une action pathogénique. Ils ont voulu modifier des tissus, ils n'ont pas eu l'idée de corriger un terrain hormonal déséquilibré.

On peut ranger sous deux chefs les considérations qui ont incité ces cliniciens à expérimenter chez l'homme les extraits ovariens, et plus récemment la folliculine.

a) Il existe des affections qui sont incontestablement beaucoup plus fréquentes chez l'homme que chez la femme. C'est donc qu'il y a chez la femme un « principe », qui s'oppose au développement de ces affections.

b) La folliculine congestionne la muqueuse de l'utérus et du vagin pendant les phases diverses du cycle menstruel, et spécialement lors de la première période. C'est donc qu'elle possède une action élective vaso-dilatatrice.

Autour de ces deux propositions, qui peuvent être vraies éventuellement, mais dont la généralisation est certainement inexacte, se sont donc cristallisés tous les essais de folliculinothérapie chez l'homme. Comment s'étonner que des bases, aussi abusivement promues à la dignité de lois physiologiques, aient entraîné un si grand nombre d'échecs cliniques qu'après une phase d'espoir et parfois d'enthousiasme, le doute se soit bien vite emparé des esprits ? Tel est le sort de toutes les thérapeutiques, qui sont fondées sur la maladie en soi, et non sur le malade en particulier.

1°) En 1928, STEINACH constate que les hormones œstrogènes exercent une action hyperémiantе non seulement sur les organes de l'appareil génital, mais sur l'organisme en entier. Elles influencent, par l'intermédiaire du système nerveux vasculaire, le tonus de la musculature lisse des artères et des capillaires. TEITGE a donc l'idée, quel que soit le sexe, d'utiliser la folliculine dans la thérapeutique des affections vasculaires périphériques. Il l'expérimente contre les doigts morts, l'acrocyanose, l'œdème et l'ulcère de jambe, l'endangeite oblitérante ou claudication intermittente, la maladie de Buerger. Dans tous les cas il observe « une action foudroyante », et note « que le traitement des troubles circulatoires périphériques par l'hormone folliculaire est la méthode thérapeutique la plus recommandable ». Il est suivi par RATSCHOW et KLOSTERMANN, qui, contre la claudication intermittente, pratiquent chez l'homme, cinq jours de suite, des injections de folliculine dont les doses s'élèvent rapidement de 10.000 à 50.000 unités. Ils observent des résultats très encourageants, mais ils semblent croire, au moins dans une de leurs publications, que la folliculine donne des succès moins fréquents chez l'homme que chez la femme, et que chez le premier la testostérone est parfois plus efficace. Enfin MAC GRATH, SUZMAN et FRIEDLANDER montrent que l'action de la folliculine sur les nécroses nicotiniques est nette chez les animaux femelles, et nulle chez les mâles. On voit la contradiction.

2°) Les femmes de souche hémophile transmettent la maladie tout en étant elles-mêmes épargnées. L'hémophilie est du reste exceptionnelle et presque toujours insignifiante chez les femmes. C'est donc qu'il y a dans l'organisme féminin un élément qui s'oppose au développement de cette affection sanguine, et il est naturel de penser qu'on le trouvera dans les sécrétions ovariennes. Ce raisonnement, dès 1904, conduisit GRANT, de Londres, à pratiquer, pendant un mois et demi, et avec des résultats satisfaisants, des injections s'extrait ovarien chez un hémophile. Il fut suivi par HEYTER, par H. B. THOMAS (de l'Illinois), par BERTARELLI et ALFIERI, DE PAVIE qui pensèrent eux aussi à la présence de substances anticoagulantes dans l'ovaire. Effectivement les recherches expérimentales de NIEHANS tendirent à démontrer que l'ovaire secrète une substance utile à la coagulation, mais seulement pendant un temps limité. L'injection quotidienne d'extraits ovariens ne pouvait donc aboutir qu'à des résultats transitoires ou inconstants, et il en était de même de la méthode des greffes ovariennes qui ne semble pas comporter des conclusions pratiques encourageantes. La question fut reprise

plus scientifiquement par KIM et VAN ALLEM, et surtout par BIRCH, qui paraît seul avoir entrevu la notion de déséquilibre à quoi nous pensons que toute recherche d'endocrinologie doit nécessairement s'attacher sous peine de n'aboutir qu'à l'anarchie des résultats fournis par le hasard. BIRCH partit — lui et lui seul — de la notion qu'il existe toujours chez le mâle quelques éléments biologiques du sexe féminin, et qu'en particulier l'hormone sexuelle femelle peut être isolée de l'urine d'un sujet mâle normal. Il eut l'idée de le démontrer de la manière suivante : il choisit des rats blancs femelles âgées de 2 mois, et par conséquent déjà munies d'un cycle menstruel normal. Il leur enleva les ovaires, les ligaments larges et la partie supérieure des cornes utérines, et le cycle menstruel ayant été supprimé par cette intervention, il injecta des extraits d'urine d'homme normal aux unes et des extraits d'urine d'hémophile aux autres. Chez les premières il vit le cycle menstruel reparaitre, au lieu qu'il demeura absent chez les secondes. « Jamais l'injection d'urine d'aucun de ces sujets (5 grands hémophiles de 22 à 40 ans) ne détermina chez le rat femelle de période œstrienne, alors qu'on la provoqua facilement par l'injection d'urine de sujets normaux ». L'auteur ajouta que « bien que cette série d'observations ne portât que sur 5 malades, et que le nombre des injections d'urine de chaque patient ne fut pas très considérable, la constance absolue des résultats lui donnait une grande signification ». Du reste il constata plus tard que « l'urine de deux femmes ayant transmis l'hémophilie, ne produisit pas non plus de cycle œstrien. Il conclut donc que l'urine des grands hémophiles manquait absolument d'hormone sexuelle femelle, et que c'était cette substance qui, chez la femme de souche hémophile, empêchait le trouble de la crase sanguine. Les essais thérapeutiques, appuyés sur ces belles expériences, furent donc repris à l'aide de l'hormone folliculaire et non plus seulement des extraits ovariens. Kocsis et Hassko de Budapest constatèrent que nombre d'hémorragies hémophiliques graves (après ablation dentaire ou amygdalienne, plaie traumatique, etc...), la folliculine administrée par injections sous-cutanées, intramusculaires ou intraveineuses, provoquait l'arrêt de saignements qui avaient résisté à plusieurs autres tentatives thérapeutiques. Mais ces résultats ne furent pas confirmés par d'autres auteurs. ENDERLEN, puis BRUN et LEOPOLD refusent de les admettre. En France, où la question a soulevé peu d'intérêt jusqu'ici, il semble que l'on admette tout au plus avec RAVINA, et avec Eugène STORCH que la thérapeutique ovarienne est une méthode adjuvante utile qui permet de franchir une pé-

riode marquée par des hémorragies graves, et de faire subir une intervention chirurgicale, lorsque celle-ci est jugée nécessaire. Elle ne saurait se substituer au traitement par la peptone de Witte, non plus qu'au sérum frais d'animal.

3°) Action vaso-dilatative de la folliculine : voilà l'idée directrice du traitement des affections circulatoires par les hormones œtrogènes. Prépondérance de la maladie dans le sexe masculin : voilà l'assise fondamentale de la thérapeutique de l'hémophilie par les substances ovariennes. Ces deux idées — indépendamment l'une de l'autre — mais avec autant de force l'une que l'autre — ont incité d'autres auteurs à diriger le benzoate d'œstradiol contre l'ulcère gastrique et duodéal.

Nous croyons que les initiateurs furent KORBSCHE (1937) et CSEPAI (1938). Les statistiques, disent-ils, montrent que l'ulcère est beaucoup plus fréquent chez l'homme que chez la femme. CONSTANTINI et LACROIX notent pareillement 98 cas chez le premier, et seulement deux cas chez la seconde, et seulement après la ménopause. SANDWEISS et SALTZTEIN estiment qu'il y a peu d'ulcère pendant la gestation : sur 25 ulcéreuses, enceintes 52 fois, onze ont vu leurs troubles disparaître au début de la grossesse. D'autre part, avant la puberté, ils comptent 52 garçons atteints d'ulcères contre 49 filles, au lieu que chez l'adulte 80 à 90 % des ulcères s'observent chez les hommes et seulement 10 à 20 % chez les femmes.

Pour d'autres auteurs, la folliculine, substance vaso-dilatatoire, fait cesser l'ischémie, puis proliférer et régénérer la muqueuse gastro-duodénale. Or pour ceux, et particulièrement pour PARADE, l'ulcère est essentiellement un trouble circulatoire local d'origine végétative, et l'on sait combien de tels troubles sont unis étroitement à des perturbations endocriniennes, ou plus exactement combien les perturbations endocriniennes déclenchent volontiers de tels troubles : ainsi les phénomènes de carence ovarienne s'accompagnent de troubles circulatoires variés qu'on note fréquemment à la ménopause. Autant d'arguments qui plaident en faveur d'une action intense de la folliculine sur les vaisseaux, quels qu'ils soient. Marguerite FOCKEN se sert du même raisonnement.

Ces principes posés, quels sont les résultats obtenus chez l'homme ? Sur 51 malades, CSEPAI note 47 guérisons obtenues sans qu'il ait recouru à d'autres méthodes thérapeutiques que la folliculinothérapie. Il fait toutefois des réserves pour l'avenir. CONSTANTINI et LACROIX parlent, dans un cas, d'un « beau suc-

cès ». Après un temps d'observation allant de plusieurs mois à deux ans, BOGGIAN compte 10 guérisons sur 15 cas. A l'exclusion de toute diète, de tout repos, de toute autre substance médicamenteuse, PARADE traite une cinquantaine d'ulcéreux. Le seul inconvénient de la méthode est, dit-il, une tension douloureuse, mais passagère des seins. Les résultats sont excellents, surtout dans les formes jeunes et non orificielles. Les récidives semblent nulles. PARADE a essayé également la testostérone, mais avec des succès moins nombreux. Marguerite FOCKEN note 22 améliorations sur 25 malades. D'après ALBENS et SICKMAN, la folliculine diminue également l'acidité gastrique et supprime les spasmes. D'autres auteurs, par contre, et tout récemment à Paris, sont beaucoup plus réservés.

4°) Nous savons que BECK et SCHMITZ ont expérimenté la folliculine chez des malades atteints de Schizophrénie, mais nous n'avons pu nous informer ni des raisons de leurs essais, ni de leurs conclusions cliniques.

Si nous réservons ce dernier travail, il n'est nullement question, on le voit, d'un déséquilibre hormonal à supprimer : il ne s'agit, dans les travaux précédents, que d'une maladie dont le mécanisme pathogénique est supposé constant, et que l'on pourra combattre par une thérapeutique également constante, quel que soit le terrain de l'individu à traiter.

CHAPITRE II

OBSERVATIONS PERSONNELLES

Nous savons désormais pourquoi quelques auteurs, avant nous, ont recouru chez l'homme à la thérapeutique par la folliculine. Le point de départ de nos recherches fut entièrement différent. A la lecture de travaux affirmant que le retour d'âge offrait à la testostérone l'occasion d'un de ses triomphes les plus remarquables, MM. MOLLARD et MASCHAS avaient employé délibérément cette hormone chez plusieurs malades atteints de troubles de l'âge critique. Or, tandis que certains avaient été très vite améliorés, d'autres, contre toute attente, et sans aucun doute, avaient été immédiatement aggravés. Un de ces sujets souffrait de troubles dyspeptiques avec retentissement fonctionnel sur le colon : il eut alors de véritables crises d'asystolie avec œdèmes, dyspnée de décubitus, douleurs précordiales intenses. Un autre était un vieux tuberculeux stabilisé : il eut des hémoptysies violentes inhabituelles chez lui. MM. MOLLARD et MASCHAS se rappelèrent alors quelques observations moins dramatiques de malades hommes chez qui la testostérone, que tout le monde avait jusqu'ici considérée comme inoffensive, avait provoqué des malaises, ou que — toutes choses égales — elle n'avait pas améliorés comme la logique eut voulu qu'ils le fussent. Nous ne comprîmes pas ces aggravations inattendues jusqu'au jour où une hypothèse se présenta à notre esprit : de même que la femme est améliorée par la folliculine quand elle est hypofolliculinique et aggravée par cette substance quand elle est hyperfolliculinique, n'existerait-il pas des hommes qui bénéficieraient de la testostérone parce qu'ils seraient hypotestostéroniques, et d'autres qui souffriraient de son administration parce qu'ils seraient hypertestostéroniques ? Telle fut la question que nous posâmes avec MM. MOLLARD et MASCHAS. Restait à faire la contre-épreuve en administrant à des malades ainsi aggravés par la testostérone

la substance antagoniste, c'est-à-dire la folliculine. Or, il nous fut bientôt donné d'observer plusieurs sujets chez qui cette substance corrigea très rapidement les méfaits de l'hormone mâle primitivement administrée.

*
**

OBSERVATION I

M. H... est un malade de 39 ans, atteint de crises émotives avec instabilité de caractère, troubles digestifs fonctionnels, bouffées de chaleur, tension artérielle instable, tremblements, sommeil irrégulier, amaigrissement progressif. Ce sujet se plaint de douleurs au creux épigastrique et croit avoir un cancer. Il ne dort pas, a des sueurs, et est constamment gêné dans son travail par la répétition de ces troubles associés. La tension est de 18/10; l'examen viscéral est négatif : seul le cœur est peut-être un peu dilaté. Nous pensons à des troubles endocriniens de nature thyroïdienne, et prescrivons à titre d'essai une thérapeutique par la solution de Lugol. Le malade revient au bout d'un mois dans le même état. En vertu de l'idée que l'âge critique bénéficie des traitements par l'hormone mâle, nous avons conseillé alors un traitement par la testostérone, à raison de deux injections hebdomadaires de 25 milligrammes pendant cinq semaines. Nous revoyons le malade trois mois plus tard, en mars 1941 : il nous avoue que devant l'échec de ce nouveau traitement il a consulté d'autres médecins, et « qu'il sait enfin ce qu'il a ». Il a, dit-il, une hyperthyroïdie. Une épreuve du métabolisme basal révèle en effet une augmentation égale à + 78. Le malade a donc repris un traitement par l'iode, et reçu des applications de rayons X sur la glande thyroïde : il n'a pas été amélioré cliniquement, bien que le métabolisme basal se soit abaissé à + 30. Il continue à se plaindre de malaises multiples (mêmes bouffées de chaleur, mêmes rougeurs, même fiébrilité, mêmes angoisses) et nous interroge sur l'opportunité d'une intervention chirurgicale, qui lui a été formellement conseillée.

Avant de l'y engager, nous demandons à M. H... d'expérimenter un traitement par la folliculine, ou plutôt le diéthylstilboestrol, à l'exclusion de toute autre thérapeutique : un comprimé quatre fois par jour à la dose d'un milligramme.

Nous revoyons le malade le 15 avril 1941. Dès la première semaine du traitement, il a observé un changement complet de son état : suppression des bouffées de chaleur, de la nervosité, de l'instabilité psychique et tensionnelle. Ses affaires l'ont obligé à voyager en province, à passer de longues heures dans des trains encombrés, à coucher dans des chambres d'hôtel, à

absorber des dîners souvent malsains, bref à ne pas se reposer. Il a néanmoins gagné deux kilos, et ses angoisses ont totalement disparu. Nous sommes en face d'un homme calme qui envisage la vie avec sérénité. Tension = 16/10. Cœur normal.

La recherche des corps cétoniques urinaires a révélé un abaissement de leur taux : 7 milligrammes par litre d'urines avant le traitement ; 5 milligrammes 2 à la fin d'avril (analyses dues à l'obligeance des laboratoires Roussel).

Le 18 juin, le malade a pris 4 kilos. Suppression des sueurs et des troubles digestifs.

Le 18 juillet, l'état général continue à s'améliorer. Aucune angoisse. Le malade a continué 5 jours par mois à prendre des comprimés de di-éthylstilboestrol, et à la dose de 10 milligrammes par jour. Le sein gauche est un peu sensible. Nous pratiquons une injection de 5 milligrammes de testostérone qui fait disparaître rapidement cette réaction du reste insignifiante. A signaler que le sommeil est encore un peu irrégulier, et que le malade éprouve parfois une sensation de striction dans la région thyroïdienne. Tension = 16/10. Nous conseillons la poursuite du traitement 5 jours par mois et cinq milligrammes quotidiens.

Le 1^{er} avril 1942 : le malade, sauf pendant deux mois, a pris cinq jours par mois le médicament à la dose quotidienne de 5 milligrammes. Le poids s'est élevé de 7 kilos depuis un an. Tension = 15/10. Disparition de tous les troubles. Etat général et psychique excellents.

OBSERVATION II

M. Gab..., 36 ans, est également un anxieux, principalement un déprimé. Il n'a aucune idée de persécution. Son ennemi, c'est lui-même. Il éprouve une sensation « de vide dans la tête », se croit incapable de travailler convenablement, et ne peut s'intéresser à rien d'autre qu'à sa « santé » dont il affirme tous les jours la rapide déchéance. Il déplore en même temps cette obsession : il est donc à la fois lucide et dominé par l'idée fixe de son incapacité progressive et bientôt totale. Cet état, dont les premiers symptômes paraissent vieux de dix ans, s'est accentué immédiatement après l'armistice, et en février 1941, à l'heure où nous voyons pour la première fois le malade, les troubles mentaux sont tels qu'aucune vie active, ou du moins suivie, n'est possible depuis trois mois. C'est en vain que d'autres ont prescrit les médications séatives les plus diverses : en vain pareillement qu'un traitement stimulant par des injections d'extrait cortico-surrénal a été appliqué. Telle que nous venons de le définir, l'anxiété est constante.

L'examen viscéral est négatif, la tension de 17-11, il n'existe aucun si-

gne de déchéance physique, le malade demeure capable d'efforts musculaires et même d'exercices sportifs, dont il a seulement perdu le désir. Les fonctions sexuelles sont normales et continuent de l'accomplir régulièrement.

Au premier abord, l'angoisse, jointe à l'insomnie habituelle, nous incline vers l'hypothèse d'un état hyperthyroïdien que la détermination du métabolisme basal ne confirme pas. Nous prescrivons, malgré tout, une thérapeutique par la solution de Lugol à laquelle nous ajoutons une médication par le sulfate de phényl-1-amino 2-propane. Quinze jours plus tard, le malade nous écrit : « Dès le réveil, mon cerveau est immédiatement en mouvement (5 heures du matin). J'aurais intérêt à me lever tout de suite ou à lire, mais je cherche à prolonger le repos, sinon le sommeil jusque vers 7 heures. Le 8 mars j'ai noté « nuit moins calme », le 12 « nuit agitée », le 13 « nuit mauvaise ». Le 17, pendant la soirée et la nuit, « grande surexcitation et exaspération » avec, pour la première fois, impossibilité de m'endormir au coucher. Ce qui me préoccupe sans cesse, c'est mon travail, qui est en ce moment en pleine évolution (Bourse), je cherche un moyen de continuer à exercer ma profession avec moins de tracas et de responsabilité (pour le patron). Une fois debout je vais mieux, mais toute la journée, le travail continue à être une préoccupation dominante et presque continue. Les « montagnes » réapparaissent, donc angoisse, indécision, nervosité, crainte, enfin tout le cortège. Ces « montagnes » ne sont pas des fantômes ; admettons que je les grossisse, ce sont au moins des « colines ». Pourrez-vous les aplanir ? ».

Nous prescrivons alors un traitement par la testostérone à raison de trois injections de 25 milligrammes par semaine, pendant trois semaines. Les troubles s'accroissent rapidement, à un point tel que le malade doit renoncer à toute activité professionnelle, et vit perpétuellement étendu, avec l'angoisse de la « folie », qui, dit-il, l'envahit tout entier et sans espoir. Le contraste est frappant entre cette incapacité presque totale et d'origine purement psychique, et l'intégrité complète de toutes les fonctions organiques.

Un mois plus tard, après un dosage des corps cétoniques dans les urines, que nous demandons aux laboratoires Roussel de bien vouloir pratiquer, et qui révèle 7 milligrammes 8 de ces substances par litre d'urine émise, nous décidons de recourir à la folliculine, et nous pratiquons dix injections de benzoate d'œstradiol à la dose de 1 milligramme et à la posologie de deux injections par semaine. A la fin du traitement, le malade éprouve lui-même une détente manifeste, il lit, s'intéresse à sa famille, entreprend chaque matin des promenades avec séances de canotage. La thérapeutique est continuée à l'aide de deux comprimés quotidiens de di-éthylstilboestrol à 5 milligrammes. Elle est poursuivie sans interruption pendant un mois. L'état psychique est alors devenu absolument normal (mai 1941), le dosage des corps cétoniques ne révèle plus que 5 milligrammes par litre, le malade re-

prend goût au travail. A noter que les seuls inconvénients de la médication ont été des douleurs sourdes dans les seins, survenues pendant la troisième semaine, et spontanément disparues après la fin du traitement. Les fonctions sexuelles n'ont pas été amoindries. Il y a onze mois de cela : onze mois que le malade a repris une existence professionnelle et sociale active, sans le moindre signe de fléchissement mental.

OBSERVATION III

C'est une angoisse du même ordre que nous observons chez le malade suivant. Bien que l'observation ne puisse être jugée avec le recul des précédentes, et que le dosage des corps cétoniques dans l'urine n'ait pas été pratiqué, les similitudes des signes cliniques sont trop frappants, et l'action presque immédiate de la médication œstrogène est trop nette pour que nous hésitions à la résumer.

M. André Wilh..., 21 ans, boulanger, nous consulte en février 1942, pour « la perte du contrôle et de l'assurance de lui-même ». Il n'est jamais certain d'avoir fait une chose ou non. Il regarde cinq à six fois son compteur à gaz pour voir s'il est fermé. Il ne peut dormir que si son portefeuille est près de lui, sur la table de nuit, dans le champ visuel. Il a toujours peur de perdre ses papiers d'identité. Il vient sans cesse vérifier s'il ne les a pas perdus. Sait-il une histoire ? Il n'ose la raconter, car il n'est pas sûr de la transmettre fidèlement. Il retourne à la maison pour voir s'il a bien fermé la porte. Il remarque que cette méfiance porte exclusivement à l'égard de lui-même. Il n'a aucun délire de persécution.

L'examen est négatif, à l'exception d'une hypertension relative (T: 18-12 depuis trois ans). Pas de tremblement. Pas d'exophtalmie. Pas de tachycardie. Il s'agit d'une jeune homme grand, d'apparence forte, bien musclé, aux testicules normaux. Les urines sont normales. Tout se réduit à ces troubles psychiques qui ont toujours existé, mais se sont considérablement accentués depuis cinq ans.

Nous prescrivons deux milligrammes de di-éthylstilboestrol.

Quinze jours plus tard, l'état clinique est stationnaire. T: 17-12. Nous conseillons dix milligrammes quotidiens du même produit.

Nous revoyons le malade un mois plus tard. Amélioration nette dès le cinquième jour du traitement. Quelques angoisses persistent, mais moins fortes, et qu'il a la force de surmonter. Il sait que sa porte est fermée, qu'il a ses papiers, etc... T: 15-11. Quelques douleurs dans les seins le dixième jour, cédant à l'arrêt du traitement. Celui-ci est continué à raison de 10 milligrammes pendant 5 jours de chaque quinzaine. Actuellement (avril 1942) l'équilibre psychique est complet. Il est à noter que ce jeune homme, pour

des raisons normales, et sans doute par timidité, s'est toujours abstenu de rapports sexuels.

OBSERVATION IV

Terminons cette étude des syndromes psychiques par une observation légèrement différente. A l'anxiété se superpose ici, un état de surexcitation constante. Il s'agit d'un jeune homme de dix-neuf ans, M. Ang... qui tousse depuis sa première enfance, principalement l'hiver. Cependant l'examen des poumons a toujours été négatif. Malgré cette absence de lésion, l'état général est demeuré perpétuellement médiocre et la jeunesse du malade a été encombrée de séjours à la campagne, et de médicaments prétendus fortifiants.

Le 7 décembre 1940, quand nous le voyons pour la première fois, il se plaint d'avoir perdu six kilos depuis juin. Ses poumons son normaux. Il n'a ni toux ni expectoration, et le cœur est également normal. La tension de 15-8. On est surtout frappé par la nervosité du malade qui croit, malgré toutes les preuves contraires, être tuberculeux.

Le 1^{er} février 1941, le malade revient dans le même état. Son poids continue à fléchir, son sommeil est médiocre, son cœur a des palpitations, et il réclame des vitamines pour se fortifier. On croit plus sage d'essayer un traitement par l'iode (solution de Lugol).

Le 3 mai 1941 même état. Nouvelle chute de poids, nervosité plus grande, points de côté vagues et incessants. Les poumons sont normaux, les urines sans sucre ni albumine, l'intestin sans trouble apparent, le foie normal. On est donc en présence de troubles principalement nerveux. Devant l'échec du traitement par l'iode, on pense qu'il s'agit moins d'un état hyperthyroïdien que d'un état hypertestostéronique, et l'on interroge le malade à ce point de vue. Ce jeune homme de vingt et un ans a, dit-il, des rapports sexuels normaux plusieurs fois par semaine, et qui ne l'apaisent pas. De son propre aveu, il est constamment obsédé de désirs sexuels. Le dosage des corps cétoniques (laboratoires du Docteur ROUSSEL) révèle 6 mgr. 8 par litre d'urine.

On conseille un traitement par la folliculine à raison de deux comprimés matin et soir pendant dix jours.

En juin 1941, au dire de l'entourage familial, et de l'aveu même du malade, il existe une amélioration nette. La nervosité est moins grande, le sommeil meilleur, le poids s'est élevé de deux kilos. Nous conseillons de continuer le traitement, car un nouveau dosage révèle encore 5 milligrammes 6 de corps cénoïques.

En janvier 1942, nous revoyons ce jeune homme dont l'amélioration n'a été que temporaire. Le traitement n'a pas été poursuivi. Mêmes angoisses,

même excitation. Nous prescrivons alors une injection de 1 milligramme de benzoate d'oestradiol par semaine, et dix milligrammes en deux comprimés de di-éthylstilboestrol par jour.

*
**

Nos recherches sur l'action de la folliculine sur les états morbides de l'homme ne se limitent pas à l'étude de syndromes psychiques. Voici deux observations d'asthmatiques, qui ont déjà été publiées par Mme GEOFFROY dans sa thèse sur « l'asthme hormono-sexuel ».

OBSERVATION V

Nous avons eu récemment l'occasion d'observer un malade de 39 ans, dont l'adolescence a été normale et dont les fonctions sexuelles étaient parfaitement conservées. De 20 à 37 ans, il avait souffert de bronchites à répétition et l'asthme, après ce long stade de dissimulation, avait fini par lever le masque pour révéler, par des attaques fréquentes constituées par des crises intenses, son véritable visage complété par une nette éosinophilie. L'adrénaline, l'éphédrine, la belladone, le gardénal étaient sans action. Le malade n'obtenait une sédation, toute temporaire, que sous l'action d'un médicament complexe (éphédrine, belladone, lobélie, euphorbe, iodure de caféïne, benzoate de soude). Puisque l'éphédrine et la belladone — employées seules — avaient une action nulle, nous pensâmes que l'activité de ce remède était dû à l'iodure de caféïne, et qu'une base hyperthyroïdienne était la raison d'être de cet asthme qu'aucune autre cause ne pouvait non plus expliquer: poumons normaux, polypes nasaux enlevés et voies respiratoires supérieures devenues entièrement normales. Un traitement par l'iode fut donc entrepris et ne donna aucun résultat. L'asthme demeurait aussi fort, et l'attaque contre laquelle nous cherchions à lutter durait sans interruption depuis quatre mois. Avant de poursuivre l'idée d'un asthme hyperthyroïdien, et parce qu'entre temps un métabolisme basal avait révélé une augmentation insignifiante (+ 10) nous eûmes l'idée de recourir à la folliculine et nous conseillâmes de pratiquer pendant trois semaines trois injections hebdomadaires d'un milligramme (10.000 unités) de cette hormone. L'asthme devint moins intense à la fin de la première semaine, puis cessa complètement dès la fin des injections. L'amélioration se maintint pendant un mois et demi, puis de nouveau, à l'occasion d'une « grippe », les crises reparurent. Une reprise du traitement par la folliculine buccale fut décidée. L'observation est en cours. A noter que l'hormone féminine fut parfaitement tolé-

rée, ne provoqua aucune diminution des fonctions sexuelles et n'eut que le minime inconvénient de faire naître, à la fin du traitement, dans les régions mammaires, quelques pesanteurs qui disparurent spontanément dès que les injections furent cessées. Le malade nous informe un an plus tard que son état général est excellent et qu'il n'a que de rares crises éloignées et sans aucune intensité.

OBSERVATION VI

M. Zeu..., 35 ans, eut à 15 ans des crises de paludisme qui semblent l'avoir quitté depuis 1930. Il y a dix ans, par contre qu'il souffre de crises de dyspnée d'abord espacées, puis rapprochées de plus en plus, et finalement greffées sur un fonds continu de respiration courte, attribué à une sclérose pulmonaire avec emphysème.

Les clichés montrent, en effet, un thorax emphysémateux typique que complètent des hiles striés de sclérose et des tractus bosselant le diaphragme et des images dites de calcification. Le cœur est normal, la tension de 14-8.

Ce malade examiné pour la première fois le 20 février 1941, étouffe chaque nuit depuis le 15 novembre et souffre constamment de dyspnée d'effort. Le travail est devenu impossible. En outre, aucun traitement ne le soulage, l'adrénaline pas plus que l'éphédrine. Le sérum de Heckel, longtemps efficace, n'est plus actuellement toléré.

Nous essayons devant la nervosité vive, l'insomnie, la tachycardie, le classique traitement par l'iode, l'hémato-éthyroïdine, la diiodotyrosine.

Le 16 avril, le malade déclare que son état demeure stationnaire. Nous l'interrogeons plus complètement, et notons, outre le maintien de la tension à 14-8, l'intégrité des forces physiques et la conservation intégrale des fonctions sexuelles. Il existe en outre des bouffées de chaleur répétées plusieurs fois chaque jour, des angoisses, une hyperémotivité.

Nous pratiquons une injection d'extrait ovarien, dont nous lui donnons quelques ampoules, et nous lui conseillons des comprimés contenant à la fois, de la folliculine et une substance hypophysaire, qu'il devra prendre matin et soir (4 comprimés par jour).

Le 20 avril, le malade nous fait dire qu'il a regagné son domicile la respiration meilleure. Le soir il s'est fait une nouvelle injection d'extrait ovarien et a passé, pour la première fois depuis novembre, une nuit sans crise. Le lendemain, il a commencé les comprimés, et, par contre, les a mal supportés: fatigue générale, sueurs, migraines après chaque prise, etc...

Le 30 avril, le malade a continué son traitement avec l'extrait ovarien seul, injecté matin et soir. Ses crises se sont espacées, et la menace de chacune d'elles a été enrayée par une injection. De plus, la dyspnée con-

tinue a disparu, les poumons lui paraissent respirer librement. Il existe une sensation de fatigue générale avec courbatures, mais ni fièvre, ni abattement profonds. La tension est toujours de 14-8.

Le 5 mai, le malade n'a eu qu'une crise qui a été soulagée immédiatement par l'extrait ovarien

*
**

A plusieurs reprises, nous avons eu l'occasion d'observer, chez des enfants de 5 à 10 ans et chez des adolescents des épistaxis fréquentes dont aucun traitement général ni local n'avait pu prévenir le retour, et qui cédèrent définitivement à l'administration de la folliculine administrée soit en injection intramusculaire, soit en instillation des narines. Nous nous bornerons à les signaler. Les observations suivantes qui concernent des syndromes hémorragiques plus caractérisés méritent, par contre, d'être rapportées en détail.

OBSERVATION VII

M. Dav... Maurice, 18 ans, est un jeune homme suivi depuis six ans par le Dispensaire de Puteaux, pour un état général médiocre, des bronchites fréquentes et depuis un an des crachements de sang à répétition. Or, l'analyse des expectorations est constamment négative. La radioscopie et la radiographie montrent des poumons normaux.

Il en est ainsi tous les mois depuis novembre 1940 jusqu'à mai 1941. Il faut noter que les hémorragies sont tantôt buccales, tantôt nasales. Il semble donc qu'elles soient le fait d'une tendance hémorragique générale, plutôt que d'une lésion propre d'un organe.

Nous conseillons alors le traitement par la folliculine. Nous revoyons le malade le 14 mars 1942, il a pris pendant un mois, matin et soir, un comprimé de cette substance. Pour la première fois depuis cinq mois il n'a ni saigné du nez, ni craché du sang, son état général est meilleur, l'examen des poumons est toujours négatif. Il ne persiste que quelques cauchemars et des sueurs nocturnes. Nous conseillons une reprise du traitement.

OBSERVATION VIII

Monsieur Kief..., âgé de 17 ans, est un jeune homme qui pèse 65 kilos et est d'un aspect congestif et vultueux, avec bouffées de chaleur.

A dix ans, rougeole hémorragique avec épistaxis impossible à arrêter, anémie intense.

A treize ans, arrachage de dents et hémorragie dentaire très importante pendant toute une nuit.

A quinze ans, tuberculose pulmonaire dont le début se manifeste par six semaines d'hémoptysies répétées plusieurs fois par jour. Un pneumothorax est créé à Bichat en avril 1939. Guérison rapide de la tuberculose avec embonnement de 18 kilos. Petites épistaxis intermittentes.

En octobre 1940, entéro-colite avec hémorragie intestinale pendant trois jours, sans hémorroïdes.

Examen du sang: normal (aucun indice d'hémogénie).

Après un court essai de folliculine buccale le malade reçoit alors quinze injections de benzoate d'oestradiol à 1 milligramme.

Le 3 mai 1941, la tension est de 14-10. Le malade « a moins le sang à la tête ». Tout est allé bien pendant trois mois. A la suite d'une intoxication intestinale, crise fébrile à 39° pendant une demi-journée (au lieu de trois jours), et sans hémorragie. Etat général très amélioré. Pas de bronchite durant l'hiver.

Le 24 avril 1942: pneumothorax actuellement âgé de 3 ans, sans incident. Nouvelle poussée d'entérite, non sanglante, la première depuis un an. Etat général excellent. Aucune nervosité. Pas d'émotivité. Hiver sans bronchite. Le malade travaille normalement depuis un an: disparition complète des bouffées de chaleur. Sommeil normal.



L'observation suivante est plus surprenante: elle concerne un état leucémique pratiquement stabilisé, sinon complètement amélioré, depuis un an.

OBSERVATION IX

M. X..., 44 ans, est asthénique depuis dix ans. L'examen viscéral, que nous avons souvent pratiqué au cours des années précédentes, est partiellement normal. Nous savons aussi que le malade, au long de son existence, a connu des phases d'impuissance et des phases plus longues, plus fréquentes, d'excitation génitale.

En décembre 1940, après un stade d'asthénie progressive, apparaît un syndrome de leucémie myéloïde complet avec splénomégalie, poussées ganglionnaires multiples, fièvre, hyperleucocytose à 150.000. Un traitement par

la radiothérapie et les extraits hépatiques forts (Campolon) abaisse ce chiffre à 24.000, mais l'amélioration ne dure que six semaines. A nouveau, les globules blancs s'élèvent à 90.000, et la fatigue apparaît très intense. Une seconde série d'applications de rayons X n'amène qu'une accalmie encore plus passagère.

C'est alors que le traitement de ce malade nous est confié. La littérature est à peu près muette sur les relations des leucémies et des perturbations endocriniennes. Cependant beaucoup d'arguments — les uns d'ordre général que nous indiquerons par la suite, les autres suggérés par l'histoire même du malade — nous font penser que la maladie sanguine, loin d'être une affection autonome selon la conception courante, est, tout au moins dans le cas particulier, l'extériorisation d'un état pathologique plus général et beaucoup plus ancien, qui est d'ordre hypergénital. Les antécédents nous révèlent non seulement cette asthénie à peu près permanente depuis dix ans, et certainement plus psychique que musculaire (nous nous expliquerons, plus tard, sur ce terme psychique, qui n'est employé ici que pour la commodité), mais à de nombreuses reprises un mélange d'anxiété et d'excitation cérébrale analogue au syndrome que nous avons tenté d'exposer en résumant nos trois premières observations. Nous prenons soin, par un dosage de vérifier cette hypothèse de départ: les urines contiennent 6 milligrammes 9 d'hormones cétoniques par litre d'urine.

Un traitement par des comprimés de Di-éthylstilboestrol (10 milligrammes par jour) est alors entrepris, et le malade éprouve très vite une sensation générale de mieux-être, en même temps que les masses ganglionnaires se dissipent, et que la rate cesse d'être palpable. Un mois plus tard, il existe 46.000 globules blancs par millimètre cube (juin 1941).

Le malade abandonne alors tout traitement, retrouve une certaine activité professionnelle, entreprend des voyages. Cette amélioration dure jusqu'en septembre 1941. Là, nouvelle phase d'asthénie, élévation des leucocytes à 70.000. Le di-éthylstilboestrol est alors repris, mais sur un rythme irrégulier, et l'état général demeure médiocre jusqu'en novembre. Puis la fièvre reparait, les masses ganglionnaires croissent à nouveau, l'examen du sang montre une leucocytose plus forte (70.000).

Nous décidons de pratiquer systématiquement chaque semaine une injection de 1 milligramme de benzoate d'oestradiol, qui, dès lors, est régulièrement administrée. Très vite les masses ganglionnaires se dissipent (dès la deuxième injection qui, dans un but d'exploration, a été de 5 milligrammes, soit 50.000 unités). Aucun incident n'est survenu depuis lors: un dosage effectué en avril 1942 montre 40.200 leucocytes. Cliniquement il n'y a ni fièvre, ni adénopathie, ni splénomégalie. Seule persiste une asthénie relative, qui paraît, elle encore, plus psychique que physique, le malade ayant vécu jusqu'ici sur l'idée que la leucémie était « un mal qu'on ne pouvait guérir ».

*
**

Les observations suivantes concernent des malades porteurs d'affections pulmonaires. La folliculine fut dirigée contre des poussées aiguës (bronchitique ou tuberculeuse).

OBSERVATION X

M. Gour... vient au Dispensaire de Puteaux, le 21 novembre 1940 : il tousse depuis le mois de juin et crache principalement le matin. Mais l'analyse ne montre pas de bacille. Cet examen ne suffit pas à nous rassurer, car une radioscopie indique des taches et des marbrures dans les deux poumons, et un cliché tiré le 12 novembre révèle des pommelures bi-latérales. Ce malade est un ancien tailleur de pierres. Peut-on mettre ces marbrures sur le compte de la silicose

Le 16 décembre 1940 situation stationnaire.

Le 1^{er} mars, la toux persiste ainsi que les crachats. Le malade se sent constamment essoufflé, a comme une barre dans la poitrine. Une inoculation de crachats faite en novembre à un cobaye a été négative (14 mars 1941).

Ce malade au visage rouge et dont la tension est de 16-10 a une vie sexuelle normale. On décide un traitement par des injections de folliculine à raison de trois injections de 1 milligramme par semaine pendant trois semaines.

Le 21 avril, un nouveau cliché montre un éclaircissement très marqué des poumons. Les crachats ont disparu, la toux est presque nulle, l'état général est meilleur. Le malade déclare spontanément qu'il est très soulagé.

Il est difficile de cataloguer ce cas avec précision. L'hypothèse la plus probable est que nous avons été en face du syndrome classique « bronchite chronique avec emphysème », et que la folliculine a fait disparaître les phénomènes congestifs, ou fluxionnaires, associés.

*
**

L'observations suivante a le grave défaut d'être incomplète. Nous ne l'insérons ici que pour souligner un fait important : la disparition de phénomènes évolutifs tuberculeux durant depuis un an, à la suite d'une thérapeutique par la folliculine.

OBSERVATION XI

M. Pau..., 33 ans, eut une première poussée de tuberculose pendant l'hiver 1929-1930. On constata alors des lésions ulcéro-nodulaires des deux sommets prédominantes gauche.

En avril 1940, fléchissement nouveau de l'état général et hémoptysie abondante. Les bacilles, disparus depuis quatre ans, sont revenus dans les crachats. Le malade est essoufflé et la radioscopie, que confirme un cliché, montre de vastes lésions en nappes principalement au sommet gauche.

Cet état demeure stationnaire jusqu'en janvier 1941. Puis se produit un fléchissement encore plus accentué. La fièvre, nulle jusqu'ici, s'installe autour de 38°, et désormais le malade a tous les jours une expectoration abondante. Un traitement par le Stérandryl est décidé dans le but de renforcer la résistance générale. Un mois plus tard, nous constatons que la fièvre est plus haute, l'amaigrissement plus prononcé, l'expectoration sanglante, et cela tous les jours depuis le début des piqûres.

Nous conseillons un traitement par la folliculine.

Le 16 mars, le malade revient après avoir reçu neuf injections de folliculine à 1 milligramme. Pour la première fois depuis un an, les bacilles ont disparu de l'expectoration et le poids s'est élevé de un kilo. Le malade tousse et crache à peine. L'auscultation toujours riche en râles est devenue normale. Le malade « se sent beaucoup moins congestionné ». Il nous dit que pendant le traitement les seins ont été un peu tendus et lui ont donné quelques picottements. Aucun trouble sexuel. Cet état se maintient pendant six mois, le malade part alors pour la zone libre, et, malheureusement, la suite de son observation nous échappe.



L'histoire qui suit nous ramène devant les troubles constatés chez nos premiers malades: il s'agit bien d'un tuberculeux pulmonaire, mais dont les lésions sont stabilisées, et c'est contre un syndrome d'asthénie et d'anxiété que la folliculine est entreprise — et réussit.

OBSERVATION XII

M. R..., 25 ans, est un tuberculeux traité depuis 8 ans par un pneumothorax droit, actuellement symphysé à la base, mais longtemps complet, et toujours efficace. L'état général est excellent, les bacilles ont disparu depuis

sept ans, il n'y a ni toux, ni expectoration. Représentant de commerce, ce jeune homme a repris depuis cinq ans une existence professionnelle active. Nous ne le voyons qu'une fois par mois, et uniquement pour son insufflation.

En mai 1941, apparition d'un état anxieux sans cause extérieure. Amaigrissement rapide de 4 kilos, la tension est de 14-9. Asthénie et lypothymie à plusieurs reprises. L'examen pulmonaire est négatif. Malgré ce chiffre normal, et à cause d'une diarrhée importante (5 à 6 selles molles depuis quinze jours), nous conseillons quelques injections d'hormone cortico-surrénale, parallèlement à un traitement de désinfection intestinale: ce dernier rétablit l'équilibre de l'intestin, mais l'asthénie demeure la même, et l'angoisse est identique. Nous essayons une thérapeutique par l'hormone mâle, dont trois injections de 25 milligrammes sont alors pratiquées. Les troubles s'accroissent, le malade au milieu de son travail tombe brusquement sans connaissance. Puis l'anxiété s'accroît avec cette excitation psychique surajoutée que nous avons appris à distinguer. Nous conseillons alors pendant quinze jours l'absorption quotidienne de deux comprimés de di-éthylstilboestrol: l'équilibre psychique et physique se rétablissent en dix jours (août 1941). Aucun trouble n'est survenu depuis lors.



Nous avons eu l'occasion, enfin, d'appliquer la folliculine à des hommes atteints de syndromes digestifs. Nous en rapportons ici trois observations:

OBSERVATION XIII

M. Pascal..., 37 ans, souffre de troubles digestifs chroniques avec exacerbation spasmodiques et type vago-tonique, dont l'ancienneté est certaine et dont l'origine est imprécise. On l'a soigné longtemps pour « insuffisance hépatique »: les troubles ont persisté. On lui a parlé plus récemment de ptose, et c'est pour vérifier l'action d'une ceinture abdominale achetée depuis ce diagnostic que le malade nous demande de l'examiner.

Nous sommes en présence d'un malade dont les troubles digestifs fonctionnels sont à la fois banaux et multiples: alternatives de constipation et de diarrhée, dyspepsie flatulente, etc... L'examen de l'estomac, après injection barytée montre que le bas fond est à quatre travers de doigt au-dessous des crêtes iliaques.

En second lieu, et sur ce point nous mettons expressément l'accent, ce malade est un psychasthénique. Inquiet, il ne songe qu'à lui-même. Il a « la

tête vide », est incapable de travailler, n'a de goût pour rien. Enfin, il ne dort pas.

L'examen clinique est négatif. La recherche de l'urée sanguine révèle une légère azotémie qui cède rapidement à un régime passager. La tension est de 16-12.

Les troubles digestifs (spasmes) et les troubles psychasthéniques persistent, malgré le bon soutien de la ceinture correctement exécutée, et malgré le traitement classique des colites spasmodiques vagotoniques.

Sommes-nous en présence d'une pathologie purement fonctionnelle ? Dès cette époque, il nous paraît exister un lien étroit entre des perturbations hormonales et le caractère chronique des troubles digestifs. Il reste à déterminer la qualité de ces perturbations.

D'après une opinion qui tend de plus en plus à se répandre, et aux termes de laquelle les « malaises de la quarantaine » tiennent chez l'homme à une insuffisance passagère de la sécrétion testostéronique, nous entreprenons, à titre d'essai, une thérapeutique par l'hormone mâle, dont le malade reçoit dix injection de 10 milligrammes. Elle n'entraîne aucune amélioration. Pendant six mois il continue à se plaindre du même mélange de troubles digestifs et de troubles psychasthéniques.

En avril 1941, quelques succès que nous avons obtenus chez des psychasthéniques en recourant à la folliculine nous incitent à conseiller un traitement par des comprimés de di-éthylstilboestrol dont le malade absorbe d'abord une dose faible : 1 milligramme deux fois par jour. Le résultat est nul. Nous recourons alors à dix milligrammes, en deux comprimés de 5 milligrammes absorbés tous les jours. Au bout d'une semaine, amélioration notable. Le traitement est continué un mois. Transformation complète de l'état général, disparition des troubles digestifs, activité professionnelle sans défaillance. A signaler une tension douloureuse du sein gauche qui cède spontanément quinze jours après la fin du traitement.

Cette amélioration se maintient en avril 1942, sans que le malade, depuis un an, ait été obligé de recourir à la moindre thérapeutique digestive ou hormonale.

OBSERVATION XIV

M. Man..., 37 ans, nous consulte en juillet 1941 pour des douleurs épigastriques post-prandiales terminées par des vomissements survenant trois ou quatre heures après les repas. Celles-ci qui datent de quinze jours environ sont d'une violence extrême, et d'un caractère transfixiant. A de nombreuses reprises, depuis cinq ans, tous les trois mois environ, le malade a souffert de crises du même ordre, survenant par poussées. Il a toujours été

traité à l'aide du bismuth et de la belladone, lesquels n'ont jamais exercé qu'une action calmante partielle. Nous voulons dire que, constamment prescrites pendant la phase digestive, les douleurs n'ont été réellement supprimées par rien, sinon par les vomissements qui, eux, sont également constants.

A l'examen, l'abdomen est ballonné, sonore, l'estomac atone; le reste de l'exploration est négatif.

Le lendemain, les douleurs sont encore plus vives, ont un siège en barre, se prolongeant l'après-midi et la nuit entière. Seules deux injections d'hormone parathyroïdienne finissent par les endormir après avoir déclenché les vomissements alimentaires libérateurs.

Nous adressons ce malade à la consultation de M. le Professeur CHIRAY, à l'hôpital Bichat, où l'exploration radiologique attentive permet de conclure à l'existence d'un ulcère duodénal. Nous décidons alors, à l'exclusion de toute autre thérapeutique, de recourir à la médication oestrogène. Seule la paratyronie complètera ce traitement, si les crises persistent.

A partir de cette époque, le malade prend 50 milligrammes de diéthylstilboestrol par mois.

Nous revoyons ce malade en avril 1942. Aucune poussée n'est survenue. Pas de troubles digestifs depuis six mois. Etat général excellent.

OBSERVATION XV

M. Le N..., 46 ans, nous consulte le 8 août 1941 pour deux sortes de douleurs: en premier lieu des douleurs sciatiques, survenant en éclair, débutant sur le quatrième orteil du pied gauche, et remontant jusqu'à la hanche, apparaissant pendant la marche, et très fréquentes depuis trois ans; en second lieu des douleurs épigastriques survenant par poussée tous les quatre à cinq mois, mais laissant dans l'intervalle de ces attaques un état dyspeptique permanent, et notamment des pesanteurs post-prandiales constantes. Un cliché tiré en mai 1940, a montré l'existence vraisemblable d'un ulcère du bulbe duodénal.

Nous apprenons que ce malade est un syphilitique ancien, dont les réactions sérologiques sont négatives depuis douze ans, même dans le liquide céphalo-rachidien.

Nous notons une spasmophilie nette, une insomnie habituelle, des migraines quotidiennes. Malgré l'absence du signe de Chvostek, nous portons le diagnostic de tétanie fruste expliquant à la fois les crises douloureuses du membre inférieur et, selon la conception du Professeur CHIRAY et de ses collaborateurs, MM. MASCHAS et MOLLARD, l'apparition de l'ulcère duodénal favorisé par un déséquilibre hormonal, en l'espèce hypoparathyroïdien.

Un traitement par la paratyronine injectable est alors conseillé, qui provoque une sédation relative des douleurs en éclair, mais laisse subsister l'insomnie et les troubles digestifs.

En octobre 1941, la persistance de ces symptômes, la coexistence — ici encore — d'une asthénie générale associée à des phénomènes discrets d'excitation psychique, la notion de l'action favorable de la folliculine sur certains ulcères gastro-duodénaux constituent un faisceau d'arguments qui nous poussent à expérimenter — associée à la paratyronine — l'hormone oestrogène.

Le malade reçoit alors par la voie buccale 10 milligrammes quotidiens de di-éthylstilboestrol et une injection hebdomadaire de 5 milligrammes (50.000 unités) de benzoate d'oestradiol. Ce traitement est appliqué six semaines.

Actuellement (avril 1942) il nous écrit que ses douleurs ont cessé complètement depuis six mois, qu'il n'a plus de trouble dyspeptique, et que son insomnie s'est effacée.

CHAPITRE III

TENTATIVE D'INTERPRETATION DES OBSERVATIONS PRECEDANTES: LE SYNDROME D'HYPERTESTOSTERONIE

Ainsi voilà quinze hommes adultes, atteints de troubles très divers (psychasthénie, asthme, leucémie, emphysème, tuberculose avec poussées évolutives, colite spasmodique, poussées ulcéreuses, gastro-duodénales). Après l'échec des médications courantes, ces malades ont été traités avec succès par l'administation d'hormones oestrogènes, et dans des conditions telles que l'hypothèse d'une action correctrice nous paraît plus probable que celle d'une action purement pharmacodynamique.

Une objection dès lors se dresse brutalement devant nous. L'hypothèse d'une action correctrice exige une supposition préalable: celle d'un syndrome d'hypertestostéronie, équivalent chez l'homme du syndrome d'hyperfolliculinie chez la femme. Or, la majorité des cliniciens ont jusqu'ici nié, ou négligé l'éventualité de troubles par hyperfonctionnement du testicule interne. L'hypergénéralisme et l'hyperorchidie auxquels ils ont sans doute consacré quelques descriptions du reste succinctes sont des syndromes qui, selon leur pensée, ont des causes multiples dont aucun n'est l'hypersecrétion de l'hormone mâle.

Ainsi, l'hypergénéralisme, cet état de puberté précoce, parfois si prompt qu'on a cité des enfants de deux à trois ans dont les dimensions du pénis et des testicules étaient aussi développés que des organes de jeunes gens ou d'adultes; ce trouble si particulier qui s'accompagne non seulement d'une hypertrichose de tout le corps, mais d'une croissance rapide de la taille qui souvent s'arrête du reste prématurément par disparition hâtive des cartilages de conjugaison; ce syndrome que compliquent souvent l'obésité, le développement exagéré du système musculaire,

la mue précoce de la voix, l'apparition rapide d'une libido généralement très prononcée; ce groupement pathologique qu'on désigne aussi quelquefois du nom prétentieux de macrogénitosomie passe généralement, et apparemment à juste titre, pour être d'origine tumorale. S'agit-il d'une tumeur des organes génitaux ? Non, certains auteurs accusent la glande cortico-surrénale d'autres l'épiphyse, sans qu'aucune de leurs observations anatomiques ait d'ailleurs un caractère suffisamment probant pour que l'on puisse affirmer que la cause est là, non pas ailleurs. Il est frappant de constater par exemple que l'injection d'extraits épiphysaires a donné chez l'animal des résultats tellement contradictoires, que lorsqu'une lésion de la glande pinéale semble bien coïncider avec le syndrome, quelques cliniciens en arrivent à se demander s'il ne s'agit pas d'un simple hasard, et si l'hypergénéralisme ne serait pas plutôt le fait d'une compression de voisinage, en particulier d'un foyer situé dans la région indubulo-tubérienne. Au demeurant, entre le tératome, la tumeur cortico-surrénale, l'hyper ou l'hypopinéalisme, ou un trouble du mésodiencephale régulateur de l'évolution sexuelle, on voit que le mécanisme du syndrome demeure fort obscur. Et trois cas (l'un de SACCHI, le second de ROWLANDS et NICHOLSON, le troisième de STEWART, BELL et ROEHLKE) qui concernent des manifestations d'hypergénéralisme associées chez l'enfant à des lésions des cellules testiculaires interstitielles, et guéries, au moins deux fois, par la castration unilatérale, n'apportant, semble-t-il, aucun argument général en faveur de l'origine primitivement testiculaire du syndrome, parce que, comme le remarquent SIMONNET et ROBEY, si elles sont rares dans le jeune âge les observations de tumeurs interstitielles sont au contraire assez fréquentes chez l'adulte, et pourtant, chez ce dernier, ne s'accompagnent pour ainsi dire jamais de manifestations d'hypergénéralisme. Quoi qu'il en soit, qu'il comporte ou non un hyperfonctionnement actif du testicule, le syndrome de macrogénitosomie précoce a une physiologie trop particulière pour rentrer dans le cadre de l'étude présente.

A côté de ce tableau clinique très réel, mais comme toute assez rare, d'autres auteurs ont décrit un syndrome d'hyperorchidie qui, d'après CARNOT et BAUFFLE, est tantôt permanent et tantôt paroxystique. Dans le premier cas, il est le tempérament érotique ou génital des anciens auteurs. Dans le second, il se caractérise par de véritables crises de rut survenant en certaines saisons, ou à la suite d'une continence exagérée. Mais ces auteurs laissent entendre que ces types cliniques correspondent bien plus à des

variations de l'état psychique ou du système nerveux qu'à des modifications de l'état anatomique ou même fonctionnel de l'appareil endocrinien du testicule. « La place de ces syndromes n'apparaît donc pas dans une classification des états testiculaires », écrivent LUCIEN, PARISOT et RICHARD, qui refusent du reste formellement d'accepter « la notion d'un hyperfonctionnement génital. »

La pathologie testiculaire ne comprendrait-elle donc que des états d'intersexualité ? Les cliniciens paraissent unanimes à le croire, à l'exception de SAINTON, SIMONNET et BROUHA pour qui l'hyperorchidie permanente, à laquelle ils rattachent une morphologie très spéciale (taille petite, col court, tronc large, membres trapus, faciès coloré, organes génitaux anormalement développés, hypersécrétion sudorale à odeur hircine, hyperactivité physique, psychique et génitale) exige que l'on pose une question reprise par SIMONNET et ROBEY dans leur livre récent : « Quel rôle les androgènes jouent-ils, quelle est la part des oestrogènes qui interviennent sans doute aussi dans la régulation de la fonction sexuelle, ou quelle est celle qui revient au psychisme ? » Et ces derniers auteurs concluent : « Les données manquent à ce point de vue ».

A ce point de vue sans doute, l'on remarquera qu'il diffère assez sensiblement du nôtre. L'hyperorchidie, aussi bien que l'hypergénéralisme, est caractérisée cliniquement par le développement exagéré des organes génitaux : il s'agit de troubles anatomiques dont on discute le mécanisme pathogénique, mais dont, secondaire ou primitive, la note dominante est bien dans cette anomalie évidente des organes sexuels. Nos malades se présentent au contraire comme des individus de morphologie normale. A l'examen clinique, rien, de prime abord, n'attire l'attention du côté des testicules. Ceux-ci sont de constitution normale sans plus. Dans les antécédents, les phases d'hyperactivité génitales, quelquefois notées, sont loin d'être constantes. Plusieurs de nos malades se plaignaient même d'une impuissance relative, ou d'une diminution de leur activité sexuelle. Le drame, chez tous, résidait uniquement dans des troubles viscéraux.

Or, nous n'hésitons pas à le dire : ces troubles viscéraux, ces états cliniques à manifestations plus générales que génitales, relèvent, selon nous, d'une hypersécrétion de la fonction testiculaire interne. On peut discuter l'origine testiculaire de l'hypergénéralisme et de l'hyperorchidie ; on ne doit pas nier la nature hormono-sexuelle des troubles, bien différents, dont nous nous occupons. Ceux-ci justifient chez l'homme la description d'un

syndrome d'hypertestostéronie, tout comme il existe chez la femme un ensemble de perturbations, également très diverses, qui constituent le tableau de plus en plus précis de l'hyperfolliculinie. Notre conviction repose sur trois arguments que nous tenterons brièvement d'exposer: le succès des hormones oestrogènes dans des conditions très particulières, les troubles consécutifs à l'administration massive de testostérone, la présence de corps cétoniques en excès dans l'urine de nos malades.

1°) Nos malades, nous l'avons dit, étaient porteurs de troubles très différents. Outre d'autres traits communs sur lesquels nous reviendrons plus loin, plusieurs avaient néanmoins un antécédent identique: ils avaient reçu au préalable des injections de testostérone et, loin de s'atténuer ou de demeurer indifférents à la thérapeutique, leurs malaises s'étaient aggravés dès le traitement. Les hormones oestrogènes furent alors administrées, et dès la première semaine, le psychisme redevint nettement plus stable chez les uns (obs. I et II), ou bien l'asthme ou les spasmes colitiques cessèrent de répéter leurs attaques (obs. V-XIII), chez les autres, un malade après un court traitement, dessine une ébauche de récurrence: elle fut enrayée dès la reprise des hormones oestrogènes. (obs. .). Il nous paraît difficile de soutenir que la folliculine eut une action simplement pharmacodynamique. Son administration coïncide avec des faits cliniques strictement contraires à ceux qui étaient survenus immédiatement auparavant, lors de l'administration de l'hormone mâle.

2°) Un moyen d'aborder l'étude des déséquilibres hormonaux est fourni par l'analyse des hypersécrétions ou hyperprésences provoquées. Nous entendons sous ces termes le phénomène que MM. CHIRAY, MOLLARD et MASCHAS ont décrit sous le nom de « loi de l'alternance ». Chez la femme, on en trouve un exemple très net chez cette hyperfolliculinique qu'une administration massive ou prolongée de folliculine rend à nouveau malade, alors que les premières injections avaient exercé une action remarquablement bienfaisante. MM. Lucien LEGER, MOLLARD et MASCHAS ont observé une malade de 36 ans qui, depuis une hystérectomie totale pour fibrome hémorragique, avait reçu tous les mois, et pendant quatre ans, une injection de cinq milligrammes de benzoate d'oestradiol. Elle souffrait d'une série de malaises qui s'accroissaient à chaque injection nouvelle de ce médicament. La testostérone effaça rapidement tous les troubles. Elle fut continuée par prudence: or, les malaises, partiellement, reparurent: une injection de folliculine suffit alors à les effacer. Il y avait donc chez cette malade un exemple schématique de déséquilibre

provoqué par l'administration mal dosée, ou trop prolongée, ou trop forte, d'hormones sexuelles. Autrement dit, tout excès de traitement créant un déséquilibre physiologiquement opposé au déséquilibre primitivement combattu déclenche des troubles qui nous permettent d'étudier à l'état pur les anomalies de fonctionnement des glandes sexuelles endocrines.

En partant de ces faits, on peut se demander si, par une administration exagérée de testostérone à des insuffisants génitaux, on ne parviendrait pas à créer, des troubles dont il suffirait de recueillir les aspects pour obtenir les grandes lignes du syndrome que nous cherchons présentement à démontrer et à définir. Une telle étude ne saurait être entreprise délibérément chez l'homme, mais il est permis de penser que le hasard peut quelquefois nous offrir de semblables conditions d'analyse. Il nous fut donné, l'an dernier, de traiter un diabétique de 48 ans, dont la glycosurie après avoir résisté tout l'hiver au régime s'était effacée complètement après l'injection de 225 milligrammes d'hormone mâle en trois semaines. Cependant la tension s'était élevée de 16-10 à 23-16, et le malade éprouvait une sensation de fatigue générale et des douleurs articulaires imprécises. A la même époque, un jeune homme de 14 ans, atteint d'un syndrome adiposo-génital, avec cryptorchidie manifeste et psychisme d'un enfant de 7 ans, reçoit 100 milligrammes de testostérone tous les trois jours pendant trois semaines. Un mois plus tard, les testicules étaient perceptibles, l'abdomen et la poitrine commençaient à prendre une morphologie masculine, et l'enfant paraissait s'intéresser davantage à son entourage et à son instruction, mais il éprouvait un abattement intense, des douleurs multiples qui ne disparurent que peu à peu sous l'influence d'une thérapeutique par des doses minimales de folliculine buccale. Plus rarement enfin, nous avons eu l'occasion de suivre presque jour par jour un malade de 48 ans, asthmatique depuis vingt ans, et parvenu à un état de mal avec retentissement cardiaque, asthénie extrême, etc... Après l'échec des thérapeutiques habituelles, qui du reste étaient impuissantes depuis plusieurs mois, ce malade, sur nos conseils, entreprit en janvier 1942 un traitement par la méthyltestostérone à raison de six comprimés de 5 milligrammes par jour. Dès la première semaine, il éprouva un soulagement conforme au bien-être que Mme GEOFFROY a noté l'an dernier, « chez des asthmatiques » adultes traités par des injections de testostérone à doses fortes. Au bout de trois semaines, la respiration était constamment libre, et le malade qui, depuis cinq ans, ne dormait qu'en position assise, et dans un fauteuil,

pouvait, pour la première fois, passer ses nuits en position couchée dans un lit. Nous eûmes alors le tort de lui conseiller de poursuivre le traitement, et même de prendre neuf comprimés au lieu de six. Huit jours passèrent et nous constatâmes un œdème des malléoles, puis des jambes et des cuisses, qui persista tant que la thérapeutique fut poursuivie. Nous n'établissions alors aucun rapport entre ces œdèmes et la méthyltestostérone. Cependant, il n'existait plus aucun signe de défaillance cardiaque et les urines étaient normales, Parce que le malade se souvenait d'une impression d'euphorie extrême qu'il avait éprouvée pendant la première période du traitement, nous eûmes alors la malencontreuse idée de renforcer l'action de la méthyltestostérone par une injection intra-musculaire de testostérone à la dose de 25 milligrammes qui fut répétée le lendemain. Aussitôt, après une journée de bien-être très grand, le malade vit ses œdèmes augmenter de volume et s'étendre aux bourses et à l'abdomen. L'hormone mâle fut alors abandonnée. Tout s'était passé, nous semblait-il, comme si, conformément à la loi de l'alternance, nous avions dépassé de beaucoup la dose nécessaire au rétablissement de l'équilibre hormono-sexuel. Effectivement l'œdème disparut peu à peu, et tout rentra dans l'ordre, à l'exception de l'asthénie qui demeura constante. A la fin de mars, pendant une chute de neige, le malade qui ne souffrait plus de crise d'asthme depuis deux mois, éprouva une sensation discrète de gêne respiratoire, et absorba, de lui-même, quelques comprimés de méthyltestostérone : immédiatement ou plus exactement le soir même l'œdème reparut. Nous résolûmes alors de pratiquer, à huit jours de distance, les unes des autres, trois injections de benzoate d'œstradiol (50.000 unités par dose). Actuellement l'œdème est nul, l'état général est satisfaisant, et l'asthme continue d'être absent. Ces trois observations sont trop incomplètes ou trop récentes pour comporter des conclusions certaines. Elles ont du moins l'intérêt de montrer les troubles que crée l'excès de substances mâles. Aussi bien d'autres auteurs ont insisté pareillement sur les méfaits de l'administration intempestive de testostérone. DE GENNES a cité récemment un jeune garçon dont le syndrome adipo-génital avait nettement regressé sous l'influence d'un traitement bien conduit. Le malade quitta l'hôpital. Un an plus tard il revint avec un aspect bouffi, des œdèmes, une allure presque cachectique. L'hormone mâle avait été continuée sans interruption pendant douze mois. M. BERMOUN a consacré sa thèse aux modifications du psychisme pendant un traitement par la testostérone, et il n'est pas sans intérêt de signaler l'augmentation

des globules blancs que quelques auteurs américains, puis ALBEAUX FERNET et LEFEBVRE ont observée, sans du reste paraître y chercher un enseignement pratique, chez les hommes adultes traités par des doses fortes de testostérone. Ne peut-elle nous éclairer sur le cas de M. X... (Observ. n° IX) et son amélioration par la folliculine. Quoi qu'il en soit ces différentes remarques viennent à l'appui des conclusions que nous empruntons aux trois observations personnelles que nous venons de résumer.

Il semble bien qu'au delà d'un certain seuil l'hormone mâle soit nocive. Que l'on augmente alors la dose, et les accidents constatés s'accroissent. Que l'on arrête le traitement, ils cessent peu à peu... et probablement plus vite, plus complètement aussi, lorsque, comme l'histoire du troisième malade le suggère, on recourt alors à quelques injections d'hormones œstrogènes.

3°) Il est un troisième argument en faveur de la réalité du syndrome d'hypertestostéronie : la testostérone ne peut être décelée dans l'urine, mais on y décèle un produit d'élimination de l'hormone mâle sous les espèces d'un corps voisin, l'androstérone, qui représente en poids les trois quarts au moins de la totalité de corps cétoniques décelables dans les urines. Or M. MEUNIER a mis au point un procédé de dosage de ces corps. Bien que le rapport entre le taux réel de la testostérone existant dans l'organisme et celui de l'androstérone éliminée par l'urine ne soit pas rigoureusement fixé, on est en droit d'admettre que plus l'importance de cette élimination est grande, plus la quantité d'hormone mâle en circulation est élevée. Nous avons dit que, grâce à l'obligeance des Laboratoires Roussel, et par le procédé de Meunier, nous avons pu faire, avant et après l'administration de folliculine, doser les corps cétoniques dans les urines de quelques-uns de nos malades. A l'état normal, l'homme à partir de 20 et jusqu'à 60 ans, élimine 3 à 7 mmgr. de corps cétoniques par litre.

Telles sont les trois raisons qui nous engagent à compléter l'étude des syndromes hormono-sexuels de l'homme. Il est des syndromes d'insuffisance, il est des syndromes intersexuels ; nous croyons qu'il existe aussi de syndromes d'hypertestostéronie.

CHAPITRE IV

ETUDE PRATIQUE DE L'ADMINISTRATION DES HORMONES ŒSTROGENES CHEZ L'HOMME

Plus on étudie les hormones, plus on constate que leur pouvoir thérapeutique s'étend bien au delà de la sphère d'action des glandes qui les secrètent. Qu'elles animent des lésions jusqu'ici silencieuses (poussées endocriniennes décrites par le Pr CHIRAY et ses collaborateurs), ou qu'elles déclenchent à elles seules des syndromes cliniques qu'une obscure épine irritative localise tantôt dans un organe et tantôt dans un autre (endocrinoses des mêmes auteurs), le phénomène est identique et impose la notion générale suivante : les anomalies des sécrétions endocriniennes jouent un rôle considérable non seulement dans la pathologie hormonale classique, mais dans la pathologie viscérale habituelle, la pathologie de chaque jour.

Si nous n'avons pas craint de répéter cette notion, c'est pour la raison qu'il s'en faut encore — et de beaucoup — qu'elle soit admise par la majorité des cliniciens. Ainsi, chez la femme, il est certain que la fréquente association de syndromes chroniques tels que la cholécystite ou la colite muco-membraneuse et de troubles des sécrétions hormono-sexuelles a attiré depuis longtemps l'attention des gastro-entérologistes, mais beaucoup de ceux-ci ont pensé, et continuent de soutenir, que le désordre primitif est dans la vésicule ou l'intestin, et le désordre second dans l'ovaire. Celui-ci serait lésé par la lente intoxication causée par la maladie intestinale ou hépatique. Les phthisiologues parlent de même des aménorrhées secondaires à la tuberculose, et les pédiatres insistent sur l'orientation que la phthisie des adolescents imprime à la première menstruation, à sa date, à son expression, etc... Or, avec le Pr CHIRAY et ses collaborateurs, nous pensons que dans la réalité des faits les rapports, au moins dans la

majorité des cas, sont strictement contraires ; nous ne disons pas : « c'est parce que son intestin est fragile que cette femme a des troubles de la menstruation » ; nous disons : « c'est parce qu'elle a des troubles menstruels qu'elle souffre de colites spasmodiques ou de spasmes vésiculaires. Ce n'est pas parce que la tuberculose se prolonge que les règles perdent leur caractère régulier ; c'est parce qu'on a négligé de leur rendre la régularité souhaitable que la tuberculose se prolonge, et conduit souvent la malade à la mort ». Et cette thèse, écrivent MM. MOLLARD, LÉGER et MASCHAS, « s'est imposée tellement à notre pensée, que nous allons même plus loin, et que désormais, même en l'absence de tout dérèglement hormonal apparent, quand aucune autre cause ne peut être mise en évidence, nous n'hésitons pas à rattacher à une perturbation endocrinienne, souvent d'ordre sexuel, la persistance de toute affection chronique ou le retour perpétuel de ces rechutes, de ces poussées évolutives, de ces spasmes dont l'apparent caprice jalonne et oriente l'évolution de la plupart des maladies chroniques ». Doctrine que nous croyons solide, car elle repose sur trois observations faciles à mettre en évidence : 1°) judicieusement administrée, une hormone peut (nous ne disons pas toujours) supprimer des troubles rebelles aux thérapeutiques classiques ; 2°) administrée à tort, la même hormone provoque inversement l'apparition ou l'aggravation de ces mêmes troubles ; 3°) la même hormone est susceptible d'améliorer un malade, puis, si elle est administrée trop longtemps, de faire reparaitre le syndrome.

Cette troisième observation nous permet d'établir que les troubles qui surviennent sont indépendants du sens qualitatif ou qualificatif de la perturbation hormono-sexuelle en cause. Pour qu'ils apparaissent il faut et il suffit qu'un dérèglement endocrinien se produise dans un sens ou dans l'autre. Tout se passe comme s'il existait un seuil en amont et en aval duquel les sécrétions ovariennes provoquaient le même ébranlement neuro-végétatif, et, par voie de conséquence, le même bouleversement local au niveau de tel ou tel viscère. « Du point de vue pratique, ajoutent MM. CHIRAY, MOLLARD et MASCHAS, il importe pourtant de déterminer, parfois en tâtonnant quelque peu, le sens de la perturbation hormonale en cause. Nous n'avons pas d'autre moyen, en effet, de fixer les principes de la thérapeutique applicable au cas particulier. Mais cette recherche n'est que le dernier stade du travail de l'esprit ».

Syndromes viscéraux déclenchés par des perturbations endocriniennes quel que soit leur sens, et supprimés par la correction

du déséquilibre éventuel parfois changeant constaté dans chaque cas particulier : ces notions que MM. CHIRAY et ses collaborateurs ont étudiées d'abord chez la femme puis généralisées jusqu'à leur conception des endocrinoses et des poussées endocriniennes, nous paraissent applicables à l'homme. N'avons-nous pas cité par exemple la typique observation d'un asthmatique de 48 ans que la testostérone guérit (asthme déclenché par une anomalie dans le sens hypotestostéronique) puis aggrava à nouveau (hypertestostéronie par excès de correction), et qui trouva enfin son équilibre lorsque quelques injections de folliculine parvinrent à corriger cette hypertestostéronie provoquée ? Chez l'homme — et que d'observations de malades atteints de syndromes fonctionnels liés à une hypotestostéronie, pourrions-nous opposer aux cas que nous avons exposés dans ce travail, et qui concernent des sujets souffrant de troubles coïncidant avec une hypertestostéronie ! — Chez l'homme il apparaît donc bien que le déséquilibre hormono-sexuel, quel que soit son sens, est souvent responsable des accidents constatés.

On voit l'erreur où sont tombés les auteurs qui ont prescrit systématiquement la folliculine contre l'hémophilie, les spasmes vasculaires ou l'ulcère gastro-duodéal. Elle est semblable à celle que commettent les cliniciens qui voient dans la testostérone un remède constant des troubles de l'âge critique masculin. Ces conceptions schématiques sont non seulement erronées, mais dangereuses. Elles sont responsables des accidents, — nous l'avons dit — qui nous ont inspiré nos recherches actuelles. Elles risquent au surplus de déconsidérer la méthode en lui faisant porter le poids d'échecs qui ne tiennent qu'à une irréflexion dans le choix de l'hormone injectée. Ainsi nous lisons récemment un mémoire sur la thérapeutique des ulcères gastro-duodénaux par la folliculine. L'auteur avait appliqué systématiquement cette hormone à ses malades, sans se soucier nullement du terrain hormono-sexuel de chacun d'eux. Il avait donc récolté un nombre important d'échecs au nom desquels il infligeait à la méthode une condamnation péremptoire. Il n'avait pas compris que la folliculine n'est pas susceptible d'améliorer systématiquement les ulcères gastro-udodénaux : la folliculine ne peut avoir une action heureuse que chez les ulcéreux hypotestostéroniques.

Nous revenons donc au point de vue pratique qui est « le dernier stade du travail de l'esprit ». Comment reconnaître que tel malade est hypo, et tel autre hypertestostéronique ? On voit l'intérêt du problème. Au premier il conviendra d'administrer la testostérone, les hormones œstrogènes conviendront au second.

Au premier abord, l'hypotestostéronie est d'un diagnostic facile. Il est en effet des insuffisances testiculaires évidentes, qui dès la première heure ont offert à la testostérone un champ très légitime d'indications. Ce sont : le retard de développement, le syndrome adiposo-génital, l'ectopie, l'eunuchoïdisme, un certain nombre d'impuissances, l'âge critique, le prostatisme et même l'hypertrophie de la prostate. Cependant, et contrairement à l'opinion courante, ces états sont loin de monopoliser tous les tableaux de l'hypotestostéronie. RICHARD, puis DE GENNES et ROYÉ ont insisté sur les troubles cardio-vasculaires, digestifs et nerveux qui surviennent lors de la ménopause masculine, et s'effacent sous l'influence des extraits testiculaires ou de l'hormone mâle. PICK (et cette observation montre bien la parenté des phénomènes d'hypotestostéronie locale et des phénomènes d'hypotestostéronie viscérale), PICK, disons-nous, a rapporté l'histoire d'un malade de 50 ans à qui le propionate de testostérone procura tout à la fois la guérison d'une atrophie testiculaire bilatérale, d'une arthrite, d'une surdité débutante et d'une dépression psychique. RATHERY et TURIAF ont vu des diabètes s'améliorer au moins un court moment sous l'action d'une thérapeutique semblable. LEIPNER, HENSSGE, FOSS ont supprimé des prurits séniles. OURY, LARMURIER et GORNY, PERRAULT, puis GUY LAROCHE, SIMONNET, BOMPARD et HUET ont vu certains états d'asthénie céder très rapidement à l'administration de la même substance. Aussi bien le créateur incontesté de l'endocrinologie scientifique, BROWN-SÉQUARD n'avait-il pas insisté le premier, et avec force, sur « la puissance dynamogénique des principes séminaux », et particulièrement sur « la faiblesse des vieillards qui dépend en partie de la diminution d'activité des testicules ? » Il existe donc de nombreux syndromes fonctionnels apparemment primitifs, et dans beaucoup de maladies durables ou cycliques il y a très souvent des épisodes évolutifs (œdème, spasme, hémorragie, apoplexie, etc...) qui, même en l'absence de toute insuffisance testiculaire évidente, sont susceptibles d'être améliorés par la testostérone, cette même hormone qui dans d'autres circonstances — et nous croyons l'avoir suffisamment répété — entraîne inversement une accentuation de tous les symptômes, voire même une aggravation de la scène clinique. Qu'est-ce à dire sinon que, dans le premier cas, le terrain a été amélioré par la correction d'un état d'hypotestostéronie ?

Le syndrome d'hypertestostéronie a-t-il à son tour quelques expressions cliniques évidentes ? Nous savons que l'hypergénitalisme et l'hyperorchidie sont des états morbides qui lui sont

vraisemblablement étrangers. Nous ne rencontrerons donc pas des formes aussi caractérisées, prêtant aussi facilement au diagnostic que ces insuffisances testiculaires qui, sans prétendre en avoir le privilège exclusif, extériorisent aisément le syndrome d'hypotestostéronie. Mais reprenons la lecture de BROWN-SÉQUARD : « Par résorption, certaines substances contenues dans le sperme (aujourd'hui il faut dire : dans la glande testiculaire) agissent en augmentant les puissances des centres nerveux. Les hommes de 20 à 35 ans qui restent absolument sans communications sexuelles ou sans dépense de semence, sont dans un état d'excitation s'accompagnant d'une activité physique et mentale très grande. Cet état de pléthore spermatique établit aussi bien la puissance dynamogénique des principes séminaux résorbés que les faits d'anémie spermatique ».

Remarque profonde, oubliée par la suite, et que nos quinze observations confirment strictement sur le plan clinique. Entre nos malades on découvre un air de famille : il réside dans l'état psychique si particulier que nous lui attachons désormais une haute valeur diagnostique : abattement moral, qui contraste généralement avec une activité physique intacte, sinon très vive : anxiété permanente, surtout à l'égard de soi-même, et qui s'allie à une excitation psychique constante, ou, si nous osons risquer ce terme, à une fébrilité intellectuelle de tous les instants. Mais hors ce caractère qui nous semble assez fidèle, nous croyons que le syndrome d'hypertestostéronie ne comporte aucune physionomie propre ; au même titre que le syndrome d'hypotestostéronie, il entraîne un déséquilibre du système neuro-végétatif qui provoque à son tour l'apparition, la persistance ou la récurrence de tel ou tel trouble éminemment variable suivant le hasard des épines irritatives. Nous avons observé des spasmes colitiques que la testostérone a améliorés, nous en avons vu d'autres qu'elle a aggravés, et que la folliculine a fait au contraire disparaître (observation XIII). Il est des ulcères gastro-duodénaux que les hormones œstrogènes laissent subsister ou aggravent, comme il en est d'autres dont elles suppriment les poussées. Dans sa thèse sur l'asthme hormono-sexuel, Mme Paule GEFFROY a publié de nombreuses observations d'asthmatiques enfants, adolescents ou adultes qui furent soulagés par quelques injections de testostérone. Elle leur a opposé deux cas, que nous avons insérés dans nos documents cliniques, et qui concernent des asthmes aggravés par cette hormone et guéris par la folliculine. Ce « balancement », que nous avons vérifié dans bien d'autres syndromes, enseigne que l'on doit songer à une anomalie des sécrétions hor-

mono-sexuelles toutes les fois que, chez l'homme, on est en présence d'un syndrome fonctionnel autonome ou d'un épisode évolutif au cours d'une maladie chronique. Y songer, disons-nous, et nous n'entendons pas qu'on rencontrera nécessairement cette anomalie : il est bien d'autres causes de déséquilibre (traumatisme, choc anaphylactique, trouble atmosphérique, etc...), et, pour nous en tenir aux seules perturbations endocriniennes, il y a des anomalies des sécrétions thyroïdiennes, ou cortico-surrénales, ou hypophysaires, ou parathyroïdiennes qui sont parfaitement capables de déclencher le même ébranlement neuro-végétatif, et, par conséquent, les mêmes endocrinoses, les mêmes poussées endocriniennes. Mais notre expérience clinique nous porte à croire que les anomalies des sécrétions hormono-sexuelles sont aussi fréquentes chez l'homme que chez la femme. En l'absence de cette extériorisation commode que constituent les phénomènes cycliques, il est assurément beaucoup moins facile chez eux que chez elles d'affirmer de prime abord leur responsabilité. On doit cependant la rechercher toutes les fois qu'une autre cause ne peut être mise en évidence. On accusera l'hypertestostéronie plutôt que l'hypotestostéronie quand on rencontrera cet état psychique particulier que nous avons défini. Restera à en fournir la preuve ; on la trouvera, quand on pourra le pratiquer, dans le dosage des corps cétoniques, et sur un plan plus immédiatement abordable dans le succès du traitement d'épreuve qui, pour nous, est du reste le test diagnostique le plus sûr en endocrinothérapie. (MASCHAS et MOLLARD).

L'administration d'hormones œstrogènes à l'homme ne comporte aucun inconvénient grave. Elle ne supprime jamais la libido. Elle ne provoque pas plus l'apparition de caractères secondaires féminins que l'hormone mâle n'entraîne chez la femme le développement d'un hirsutisme, même discret. Tout au plus, et comme le fait avait été déjà signalé, avons-nous constaté à la fin du traitement quelques phénomènes de tension ou de picotement mammaires : ces troubles ont cédé spontanément à la suppression momentanée du traitement, sans que, dans la majorité des cas, nous ayons dû recourir à une injection de testostérone correctrice. Ces incidents n'ont donc aucune gravité.

On peut recourir soit aux produits injectables, soit à la voie buccale. Les doses faibles nous paraissent inutiles et presque toujours inefficaces. On doit donc en général injecter 5 milligrammes de folliculine trois fois par semaine, ou conseiller deux comprimés quotidiens de 5 milligrammes. Le traitement dure plus ou moins longtemps suivant les résultats cliniques. En prin-

cipe un traitement court et massif est la thérapeutique qui fournit le rendement le meilleur.

Que le syndrome d'hyperlestostéronie existe ou non, il y a chez l'homme, en dehors des signes de l'hypergénitalisme classique, des manifestations pathologiques, que la testostérone aggrave, et que les hormones œstrogènes atténuent ou guérissent.

CONCLUSIONS

I) Ambosexuelles, les hormones œstrogènes sont présentes dans l'organisme des hommes, de même que les hormones androgènes existent normalement dans les tissus, le sang et les urines des femmes. Il semble que chaque sexe comporte un dosage encore mal connu, entre hormones androgènes et hormones œstrogènes. Tout accroissement ou toute diminution du taux des unes entraîne un déséquilibre avec, pour corollaire, la diminution fonctionnelle ou au contraire l'accroissement d'activité des autres. Ces déséquilibres sont à la base de perturbations humorales favorables au développement de syndromes pathologiques divers que M. CHIRAY et ses collaborateurs ont décrits sous les noms d'endocrinoses et de poussées endocriniennes.

II) La correction de ce déséquilibre est une des tâches essentielles de l'endocrinothérapie. Or si l'administration d'hormones mâles à des femmes hyperfolliculiniques est une thérapeutique actuellement courante et déjà ancienne, il n'en va pas de même de l'administration d'hormones femelles à des hommes atteints d'un déséquilibre hormono-sexuel. Quelques auteurs ont bien préconisé la folliculine chez les hémophiliques, et contre la claudication intermittente, la schizophrénie, et plus récemment les ulcères gastro-duodénaux. Mais il apparaît qu'ils ont obéi à une conception purement pharmacodynamique, et non à une conception endocrinienne. Ils ont cherché une action sur un tissu ou sur un système ; ils n'ont pas envisagé une action correctrice par suppression d'un déséquilibre.

III) Nous apportons dans ce travail quinze observations adultes, atteints de troubles très divers (psychoses, asthme, leucémie, emphyseme ou tuberculose avec poussées aiguës, colite spasmodiques, poussées ulcéreuses gastro-duodénales). Après l'échec des médications courantes, ces malades ont été traités avec succès par les hormones œstrogènes, et dans des conditions

telles que l'hypothèse d'une action correctrice semble, chez eux, bien plus probable que celle d'une action purement pharmacodynamique.

IV) L'hypothèse d'une action correctrice exige une autre supposition : celle d'un syndrome d'hypertestostéronie équivalent chez l'homme du syndrome d'hyperfolliculine chez la femme. Jusqu'ici les auteurs ont négligé ou nié l'existence de troubles par hyperfonctionnement du testicule interne. L'hypergénéralisme, dont l'aspect clinique est du reste très particulier, est généralement rattaché à des altérations de la cortico-surrénale ou de l'épiphyse. Les manifestations d'hyperorchidie qui n'ont du reste intéressé qu'un petit nombre de cliniciens, ont paru correspondre bien plus à des variations de l'état psychique et du système nerveux qu'à des modifications de l'état fonctionnel de l'appareil endocrinien du testicule. Les syndromes hormono-sexuels de l'homme n'ont donc été divisés qu'en 3 chapitres : les insuffisances, les dysorchidies et les états intersexuels. Nous croyons personnellement qu'il convient d'ajouter à cette liste les troubles par hypertestostéronie, et nous comprenons sous ce terme les désordres liés à une hypersecrétion des substances androgènes.

V) En faveur de cette conception nous invoquons trois ordres de faits que nous avons personnellement observés : certains de nos malades, avant d'être améliorés par la folliculine, ont été aggravés par la testostérone ; chez d'autres l'administration de doses trop massives ou trop prolongées d'hormone mâle a créé un déséquilibre général, source de nouveaux accidents ; la recherche des corps cétoniques dans l'urine, qui contiennent, pour une forte part, de l'androstérone, produit d'élimination des substances mâles, a montré, chez quelques-uns de nos sujets, une quantité excessive de ces substances. Une nouvelle analyse, après le traitement par les hormones œstrogènes, a révélé une diminution notable de ces corps.

VI) Ce syndrome d'hypertestostéronie, dont l'étude plus complète devra être entreprise à l'avenir, ne nous paraît comporter aucune physionomie constante, si l'on excepte peut-être un comportement psychique assez particulier où l'anxiété et le doute de soi se mêlent étrangement à l'asthénie et la fiébrilité. Il crée surtout un déséquilibre général provoquant l'apparition, la persistance ou la récurrence de tel ou tel syndrome suivant l'épine irritative occasionnelle qui atteint l'organisme. La certitude ne peut être apportée que par le dosage des corps cétoniques dans

l'urine et, sur un plan plus immédiatement abordable, par le succès du traitement d'épreuve.

VII) Si l'indication est posée judicieusement, l'administration d'hormones œstrogènes à l'homme ne comporte aucun inconvénient grave. On peut recourir soit aux produits injectables, soit aux comprimés. Les doses qui peuvent aller jusqu'à 5 milligrammes (voie injectable) ou 10 milligrammes (voie buccale) par jour, doivent être données plus ou moins longtemps, suivant les résultats cliniques. Dans la majorité des cas un traitement court et massif donne les succès les meilleurs.

VIII) Que le syndrome d'hypertestostéronie existe ou non, il est un fait que nos recherches ne nous permettent pas de nier : il y a chez l'homme, en dehors des signes de l'hypergénéralisme classique, des manifestations pathologiques que la testostérone aggrave et que la folliculine atténue ou guérit.

Vu

Le Doyen :
BAUDOUIN

Vu

Le Président de Thèse :
CHIRAY

Vu et permis d'imprimer,
Le Recteur de l'Académie de Paris :
G. GIDEL

BIBLIOGRAPHIE

- ARPINO. — Folliculine et Vitamine C dans l'ulcère gastro-duodénaux. (*Folio. méd.* 24, p. 85, 30 janvier 38 et 25, 30 avril 39).
- ALBEAUX-FERNET et LEFEBVRE. — Influence de l'hormone mâle synthétique en injection sur la formule sanguine de l'homme. (*La Sang* 39, n° 8).
- BERMOUN (M.). — Contribution à l'étude des modifications psychiques provoquées par l'injection de propionate de testostérone chez le garçon impubère. (*Thèse Paris* 1940).
- BERGMANN. — (*Deut. méd. Woche* 1939, n° 28).
- BECK (E.), SCHUNTZ (G.). — Über therapeutisch Beeinflussbarkeit bei schizophrenen Männern mit weiblichen sexual hormon. (*Deutsch. med. Wehnschr* 62-544-54, 3 avril 1936).
- BIRCH (Cl.). — Hémophilie et folliculine. (*The journal méd. assoc.*, t. XCVII, n° 4).
- CHIRAY (M.), MOLLARD (H.), MASCHAS (H.) et KIPFER (M.). — Endocrinoses et poussées endocriniennes. (*Presse Médicale* n° 78-79, 10-13 sept. 1941).
- CHIRAY (M.), MASCHAS (H.) et MOLLARD (H.). — Rôle des perturbations endocriniennes dans les spasmes vésiculaires et gastro-duodénaux. (*Presse Médicale* n° 70-71, 13-16 août 1941).
- CONSTANTINI et LACROIX. — Traitement de l'ulcère gastro-duodénal par le Benzoate d'œstradiol. (*Algérie Médicale*, octo. 1938, p. 607).
- CARNOT et BAUFFLU. — (*Progrès Médical* 1910, n° 95).
- COURRIER (R.) et COHEN-SOLAT (G.). — L'utricule prostatique chez le cobaye soumis à la folliculinisation. (*C. R. Soc. Biol.* 1936, t. CXXI, p. 903).
- CAPERANI. — Influence de l'hormone folliculaire sur l'appareil sexuel mâle en général et sur la spermatorrhée en particulier. (*Minerva medica* 13 janv. 1938, p. 41-45).
- COURRIER. — Les hormones sexuelles femelles. (*Soc. Biol.* 23 mai 1931, *C. R. Biol.* 1931, 107, 1367, 1412).

- COLLIN (Rémy). — Les hormones. (*Editions Albin Michel* Paris 1938).
- CSEPAL. — (Vortr am. EA v. EPEF, auf d Sitzungd. Königl Ungar Arztevereins, *Ord Hetil Ung* 1938, n° 385, 915).
- ENDERLEN. — Sur l'action de l'hormone ovarienne sur l'hémophilie. (*Zentralbl für chirurgie* n° 34, 26, VII, 33).
- FILIP. — Influence de la folliculine sur les vaisseaux périphériques masculins. (*Casopislek cesk* n° 16 21 avril 1939, 28 avril 1939, n° 17).
- FELS (E.). — Hormone du corps jaune (progestérone) et appareil génital mâle. (*Ber ges Physiol.*, vol. 94, n° 5-6, 19 août 1936, 470).
- FOCKEN (Marguerite). — Sur le traitement ambulatoire de l'ulcère pylorique et duodénal en pratique courante par les hormones sexuelles. (*Deut. méd. Woch*, n° 41, 10 oct. 1941, 1118).
- HAMILTON (J.-B.), HESLIN (J.-E.) et GILBERT. — Effet of femal sex hormone on male. *J. Urol.* 37, 725-732, mai 1937).
- JUNK (V.). — Dämpfung der männlichen sexualerregung mit follikel-hormon. (*Threp. d. Gegenw*, 80-118-120, mars 1939).
- KORBSCH. — (*Deut. Méd. Woch*, 1937, n° 150, 599).
- LUCIEN (M.), PANSOT (S.), RICHARD (G.). — Traité d'endocrinologie. (*T. V. le testicule*, Doin et Cie, édition 1942).
- LEOPOLD (J.), BREM (J.). — La thérapeutique ovarienne. — Relation entre l'hormone sexuelle femelle et hémophilie.
- KORBSCH. — Folliculine et Vitamine C dans les ulcères gastro-duodénaux. (*Deut. méd. Woch*, 9 avril 1937, p. 599).
- LEFEBVRE. — Hormones mâles et formules sanguines. (*Thèse Paris* 1940).
- LEIPNER. — (*Dermatol. Woch*, 1936, n° 27, p. 916).
- GEFFROY (Mme Paule). — L'asthme hormono-sexuel. (*Thèse Paris* 1941).
- MOLLARD (H.), LEGER (L.) et MASCHAS (H.). — Les hormones sexuelles chez la femme. (*Bulletin médical* 1^{er} juin 1941).
- MORHANGE (J.). — A propos d'un cas de fibrome saignant de la puberté masculine. (*Thèse Montpellier* 1940).
- NOBECOURT. — Du féminisme dans l'enfance et la jeunesse. (*Gazette des Hôpitaux* 28-31 janv. 42).
- PARADI. — Traitement de l'ulcère gastrique et duodénal par l'homorne sexuelle. (*Klin Woch*, janv. 41).
- PICK. — (*Méd. Klin*, 1938, n° 1).
- PÉTERESCO et VANESCO. — Le traitement de l'hémophilie par de la folliculine. (*Sad méd. Roumanie* 31 mars 1936).
- QUENTAL. — Contribution à l'étude de l'hormone sexuelle féminine chez le

- mâle normal ou castré. (*Deut. Méd. Woch*, t. 63, n° 42, 15 oct. 1937, p. 1585-1586).
- RATSCHOV. — (*Deut. méd. Woch* 1940, n° 21).
- RATSCHOV et KLOSTERMANN. — Constatation expérimentale sur les effets vasomoteurs des hormones sexuelles et leurs conséquences au point de vue de la clinique des troubles vasculaires périphériques. (*Zeit für Klin. méd.*, t. 135, cahier 2).
- RUBINSTEIN (H.). — Effet de l'hormone de la femme castrée sur le testicule. (*Endocrinology* 1-23, n° 2 août 1938, p. 171-175).
- ROXLANDS et SPENCE. — La production de l'activité gonadotrope chez l'homme par les injections d'extrait de sérum de juments pleines. (*The British medical Journal*, n° 4114, 11 nov. 1939, p. 947-950).
- SIMONNET (H.) et ROBÉY (M.). — Les androgènes. — Etudes biologiques, cliniques et thérapeutiques. (*Masson et Cie* Paris 1941).
- STEINACH. — (*W. kl. W.*, 1938, n° 35, 112).
- TANGARI. — (*Arch. de Vecchi*, 1940, Bd. 11-43).
- TRAISSAE (F.-J.). — Traitement médical des ulcères gastriques et duodénaux (ulcères non compliqués). (*Journ. médecine de Bordeaux*, n° 21, 15 octobre 41).
- VARANGOT. — (*Geburtsh in Frankreich* 1939, n. 95, 603).
- WURGNEISTER. — Traitement de l'hypertrophie de la prostate par doses massives de folliculine. (*Paris Médical* 1937, n° 27, p. 532-536).
- WOLF (E.) et GINGLINGER (A.). — Sur l'action œstrogène de l'androstérone. (*C. R. Biologique* 1935, p. 114).
- ZONDEK. — (*J. amer méd. Assoc.*, 1940, n° 19).
-

TABLE DES MATIERES

	PAGES
Introduction	13
Historique	15
Observations personnelles	23
Tentative d'interprétation des observations précédentes. Le syndrome d'hypertestostéronie	40
Etudes pratiques de l'administration des hormones oestro- gènes chez l'homme	47
Conclusions	54
Bibliographie	57
